Aus der Kinderklinik der Universität Tübingen
Direktor: Professor Dr. J. R. Bierich

Urinmetabolite bei Früh- und Neugeborenen sowie Small-for-date-babies unter besonderer Berücksichtigung der Peptidhormone

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der
Medizinischen Fakultät
(Klinische Medizin)
der Eberhard-Karls-Universität
Tübingen

vorgelegt von

Gabriele Werner-Legros, geb. Werner
aus Kirchheim/Teck

1984

Aus der Kinderklinik der Universität Tübingen
Direktor: Professor Dr. J. R. Bierich

Urinmetabolite bei Früh- und Neugeborenen sowie Small-for-date-babies unter besonderer Berücksichtigung der Peptidhormone

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der
Medizinischen Fakultät
(Klinische Medizin)
der Eberhard-Karls-Universität
Tübingen

vorgelegt von

Gabriele Werner-Legros, geb. Werner
aus Kirchheim/Teck

1984

Dekan: Professor Dr. D. Plester
1. Berichterstatter: Privatdozent Dr. M. B. Ranke
2. Berichterstatter: Professor Dr. D. Gupta

Offsetdruck Spengler
Lessingstraße 4 · 7401 Neustetten 1
Telefon (0 74 72) 2 21 45

Meinen Eltern

Inhalt

1. Einleitung
2. Population
3. Methoden
   3.1 Uringewinnung
   3.2 Aufteilung des Urins
   3.3 Dialyse und Einengung
   3.4 Radioimmunassay
   3.5 Radiorezeptorassay
   3.6 Elektrolyte, Gesamteiweiß und Kreatinin
   3.7 Gelfiltration
   3.8 Statistik
4. Ergebnisse
   4.1 Wachstumshormonbestimmung im Urin
   4.1.1 Wiederfindung des Wachstumshormons
   4.1.2 Wachstumshormon im 24h-Sammelurin der Früh- und Neugeborenen
   4.1.3 Gelfiltration
   4.2.1 Alters- und Gewichtsverteilung
   4.2.2 Flüssigkeitszufuhr
   4.2.3 Energiezufuhr bezogen auf das Geburtsgewicht
   4.2.4 Energiezufuhr bezogen auf das zugeführte Flüssigkeitsvolumen
   4.2.5 Ausscheidung bezogen auf das Geburtsgewicht
   4.2.6 Flüssigkeitszufuhr bezogen auf die Ausscheidung
   4.3 Verhalten der einzelnen Parameter
   4.3.1 Natrium
   4.3.2 Kalium
   4.3.3 Calcium
   4.3.4 Phosphat
   4.3.5 Gesamteiweiß
   4.3.6 Kreatinin
   4.3.7 Wachstumshormon
   4.3.8 Insulin
   4.4.1 Abhängigkeit der Wachstumshormon- und Insulinausscheidung von der Gesamteiweißausscheidung und der Energiezufuhr

4.4.2 Zusammenhang zwischen Wachstumshormon- und Insulinausscheidung im Urin
5. Darstellung der Ergebnisse in Tabellen
6. Diskussion
7. Zusammenfassung
8. Literaturverzeichnis

Einleitung

Zu den Funktionen der Niere gehört die Regulation der Zusammensetzung der Flüssigkeit im Extrazellulärraum, die Ausscheidung von Stoffwechselabbauprodukten, die Produktion von hormonell wirksamen Stoffen (Renin, Erythropoeitin, 1,25-Hydroxycalciferol) und der Glukose-Stoffwechsel in den proximalen Tubuluszellen.
Schon im 19. Jahrhundert wurde mit der Untersuchung der Niere und ihrer Ausscheidung begonnen. 1859 berichtete Planer (33) "über die Gase des Harns und der Transsudate". Heidenhain (26) beschäftigte sich 1874 mit der mikroskopischen Anatomie umd der Physiologie der Nieren. Die erste Anwendung der Mikropunktionstechnik durch Wearn und Richards 1924 (46) gab Aufschluß über die Zusammensetzung des Glomeruluminfiltrats.
Die heute noch gültigen Methoden zur Bestimmung der Nierenfunktionsleistung wurden 1934 durch Richards et. al. (37) (Inulin-Clearance), 1938 durch Smith, Goldring und Chasis (Diodrast) (41) und 1945 durch Smith, Finkelstein et. al. (p-Aminohippursäure) (42) eingeführt. Die Kreatinin-Clearance ist schon seit 1926 bekannt (36).
In den 40- ger Jahren gab es die ersten Arbeiten über die Nierenanatomie und -funktion bei Neugeborenen (7). Weitere Untersuchungen über die Nierenfunktion von Früh- und Neugeborenen sowie Small-for-date-babies wurden besonders in den 70- ger Jahren durchgeführt. Die benutzten Methoden waren die Inulin-Clearance, die Kreatinin-Clearance und die PAH-Clearance.
Die meisten Autoren fanden eine positive Korrelation zwischen Lebensalter bzw. Gestationsalter und Nierenfunktion (50).
So zeigte Leake (31) in den ersten 24 Stunden nach der Geburt und bei zwei bis drei Tage alten Neugeborenen einen dem Gestationsalter proportionalen Anstieg der Inulin-Clearance. Denselben Zusammenhang fanden sie bei ein bis neun Wochen alten Neugeborenen zwischen Inulin-Clearance und Konzeptionsalter (29). Dies bedeutet, daß ein Neugeborenes mit einem

Gestationsalter von 32 Schwangerschaftswochen im Alter von drei Wochen die gleiche Inulin-Clearance hat wie ein Neugeborenes mit einem Gestationsalter von 34 Wochen in seiner ersten Lebenswoche.
Dabei erreichen Frühgeborene allerdings in den ersten zwei bis drei Tagen einen signifikant geringeren Anstieg der Inulin-Clearance als Termingeborene (31).
Eine direkte Korrelation zwischen Kreatinin-Clearance und dem Alter der Neugeborenen fanden Ross und Cowett (39).
Die Kreatinin-Clearance stieg signifikant von der Gruppe mit einem Gestationsalter unter 34 Schwangerschaftswochen zu der Gruppe mit 34 bis 37 Schwangerschaftswochen und der Gruppe mit über 37 Schwangerschaftswochen.
Über Verdopplung von Inulin-und PAH-Clearance in den ersten beiden Lebenswochen berichten Fawer et. al. (18), sowie über eine positive Korrelation mit dem Gestationsalter. Die PAH-Clearance scheint aber zur Beurteilung der Nierenfunktion weniger geeignet zu sein, da bekannt ist, daß die Tubulussekretion dieser Substanz bei Neugeborenen begrenzt ist, so daß nur 70% der PAH während einer Nierenpassage eliminiert werden können (11).
Da sehr invasive Methoden vermieden werden sollten, war es das Ziel, zu untersuchen, ob nicht die einfache Bestimmung von Elektrolyten, Gesamteiweiß, Kreatinin und Urinvolumen bereits eine gute Beurteilung der Nierenfunktion zulassen. Dazu ist es wichtig, zu wissen, ob eine Abhängigkeit dieser Parameter von Gestationsalter, Lebensalter und Reife besteht und ob die Wachstumshormonausscheidung eine Abhängigkeit von den obengenannten Faktoren zeigt.
Zirkulierende Peptidhormone wie die Gonadotropine und das Wachstumshormon (hGH) werden von der normalen Niere ausgeschieden (19). Sie lassen sich im Urin bestimmen und mehrere Autoren berichten, daß die Wachstumshormonausscheidung mit dem Plasmaspiegel des hGH korreliert (12, 19). Die Glomerulusmembran ist relativ frei permeabel für hGH, der größte Teil wird wahrscheinlich im proximalen Tubulus rückresorbiert. Bei diabetischer Nephropathie ist die Rückresorption gestört, ebenso ist die hGH-Ausscheidung bei kongenitaler Hydro-

nephrose erhöht. Die Menge des im Urin ausgeschiedenen Wachstumshormons (hGH) beträgt normalerweise nicht mehr als 0,01% der Tagessekretion (50 ng = 0,05 µg) (12). Außerdem schwankt der Serumspiegel von hGH während des Tages erheblich in Abhängigkeit von der körperlichen Aktivität (35) und anderen Einflüssen wie z. B.Nahrung. So könnte man über die Gesamtsekretion nur durch kontinuierliche Blutprobenentnahmen eine Aussage machen. Die Methodik ist aber für Kleinkinder und insbesondere Säuglinge unzumutbar. Bisher war unbekannt, ob die ausgeschiedene Menge hGH im Urin von Neugeborenen von Faktoren wie Reife und Nierenfunktion beeinflußt wird. In der Neonatalperiode ist der Betrag des ausgeschiedenen hGH im Vergleich zum Erwachsenen sehr hoch (12). Daher scheint der Neugeborenenurin auch sehr geeignet zu sein für Strukturanalysen des Wachstumshormons.

Es ist bekannt, daß im Blut verschiedene Formen des Wachstumshormons zirkulieren (20). Hier wurde untersucht, ob sich auch im Urin noch kleinere, biologisch aktive Formen nachweisen lassen. Da über die biologische Aktivität des ausgeschiedenen hGH nichts bekannt war, wurden die Messungen sowohl im Radioimmunoassay als auch im Radiorezeptorassay durchgeführt.

2. Population

Es wurden 28 männliche Früh- und Neugeborene während der ersten zwei Lebenswochen untersucht.
Das Gestationsalter lag zwischen 29 und 42 Wochen, das Geburtsgewicht betrug zwischen 1350 und 3720 Gramm.
Im untersuchten Zeitraum lagen bei den Patienten keine schwerwiegenden Erkrankungen vor, sie wurden nicht beatmet. Drei von ihnen wurden nach vorzeitigem Blasensprung entbunden.

Die Patienten wurden in folgende Gruppen eingeteilt:

A - 16 eutrophe Frühgeborene, geboren in der 29. bis 37. Schwangerschaftswoche mit einem Geburtsgewicht von 1520 bis 2530 Gramm.

B - 7 eutrophe Neugeborene, geboren in der 38. bis 42. Schwangerschaftswoche mit einem Geburtsgewicht von 2680 bis 3540 Gramm.

C - 5 hypotrophe Neugeborene, geboren in der 38. bis 40. Schwangerschaftswoche mit einem Geburtsgewicht von 1350 bis 2400 Gramm.

In der Gruppe A (eutrophe Neugeborene) lag das mittlere Gestationsalter bei 33,6 Wochen, das mittlere Geburtsgewicht bei 2042 Gramm.
Die Gruppe B (eutrophe Neugeborene) hatte ein mittleres Gestationsalter von 40 Wochen bei 3066 Gramm.
In der Gruppe C (hypotrophe Neugeborene) betrug das mittlere Gestationsalter 38,6 Wochen bei einem mittleren Geburtsgewicht von 1990 Gramm.

	mittl. Gestationsalter			mittl. Geburtsgewicht		
Gruppe	MW ± SD		range	MW ± SD		range
A	33,6 ± 2,1	(N=16)	37-29	2042 ± 352	(N=16)	2530-1530
B	40,0 ± 2,7	(N= 7)	42-38	3066 ± 436	(N= 7)	3720-2680
C	38,6 ± 0,9	(N= 5)	40-38	1990 ± 425	(N= 5)	2700-1530

Von diesen Patienten wurden am zweiten, sechsten und dreizehnten Lebenstag 24-h-Urine gesammelt. Flüssigkeits- und Energiezufuhr an diesen Tagen sind bekannt (s. 4.2.2 und 4.2.3).

3. Methoden

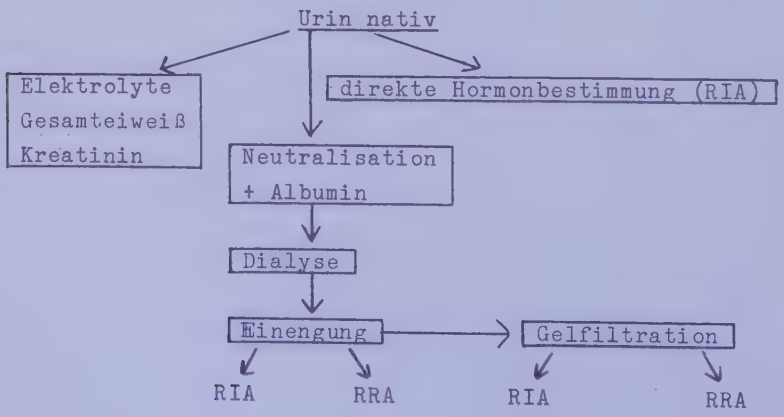
3.1 Uringewinnung

Der Urin wurde mit Hilfe von Klebebeuteln der Firma Braun, Mels. gesammelt. Die Portionen wurden alle sechs Stunden abgenommen und in Plastikflaschen zu 250 bis 500 ml Fassungsvermögen gefüllt. Diese wurden während des Sammeltages bei 4°C aufbewahrt und dann bis zur weiteren Verarbeitung bei minus 24°C eingefroren.

3.2 Urinaufteilung

Vor der Weiterverarbeitung wurde zunächst die ausgeschiedene Gesamtmenge gemessen. Dann wurde der Urin für die verschiedenen Zwecke in Portionen aufgeteilt. (s. Schema)
Je 1 ml wurde für die Bestimmung von Elektrolyten, des Gesamteiweiß und des Kreatinin gebraucht, je zweimal 100 µl für die Bestimmung von Wachstumshormon (hGH), Insulin, FSH, LH, C-peptid und Somatomedin -B. Etwa 55 ml wurden mit Hilfe von Dialyse und Einengung weiterverarbeitet.

Schema:



3.3 Dialyse und Einengung

Für Dialyse und Einengung wurden folgende Materialien verwendet.

- Visking Dialysierschläuche (18/32) der Fa. Serva, Ausschlußgröße empirisch bei MG 5000
- Polyäthylenglykol 20 000 der Fa. Serva
- 10% Rinderalbumin (10g Rinderalbumin (Behring) + 1ml Na-azid auf 100 ml TMB_2 - Puffer)
- Hauptpuffer TMB_2:

Tris	30,2 g
NaCl	29,2 g
KCl	1,9 g
$MgSO_4 \times 7\ H_2O$	1,5 g
Na EDTA	1,9 g
Glucose	9,0 g
Na-acetat	5,3 g

mit HCl auf pH 7,4 eingestellt, mit H_2O auf 500 ml aufgefüllt.

Zur Vorbereitung der Dialyse wurden zu 55 ml nativem Urin 0,5 ml 10%- iges Rinderalbumin gegeben. Dies sollte die Adsorption von Peptidhormonen an die Oberfläche verhindern. Die anschließende Neutralisation mit 1 N NaOH bzw. 1 N HCl wurde mit Indikatorpapier kontrolliert. Der so behandelte Urin wurde 20 Minuten bei 1000 x g zentrifugiert, und Präzipitate zu entfernen. Danach wurden 50 ml des Überstands in den Dialysierschlauch pipettiert.
Je zehn Schläuche mit 50 ml Inhalt wurden bei 4°C für ca. 12 Stunden gegen 3 l TMB_2-Puffer und danach für weitere 24 Stunden gegen frischen TMB_2-Puffer dialysiert.
Darauf folgte die Einengung gegen eine 25%-ige (Gewicht/Volumen) Polyäthylenglykollösung (Fa. Serva). Die dialysierten Schläuche hingen mehrere Stunden unter ständigem Rühren in der Einengungsflüssigkeit, bis der Schlauchinhalt auf ca. 1/10 des Ausgangsvolumens vermindert war. Um Gelreste zu entfernen, wurden die Schläuche von außen mit Wasser

abgespült, abgetrocknet und ihr Inhalt so komplett wie möglich in graduierte Glasröhrchen überführt. Die Schläuche wurden von innen mit wenigen µl TMB_2-Puffer durchgespült, so daß das Volumen des Konzentrats einheitlich 5 ml betrug, also einem Zehntel des Ausgangsvolumens entsprach.
Das so gewonnene Konzentrat wurde dann im Radioimmunassay und im Radiorezeptorassay zur Wachstumshormonbestimmung weiterverwendet. Ein Teil des Konzentrats war zur Weiterverarbeitung durch Gelfiltration bestimmt.

3.4 Radioimmunassay (RIA)

Für den Radioimmunassay wurden folgende Materialien verwendet:

- Friedländer-Puffer: 50 ml Na-Phosphat-Puffer, pH 7,5 0,5 M (34,5 g Di-Natriumhydrogenphosphat - 2 Hydrat + 8,7 g Na-Dihydrogenphosphat-2 Hydrat)
  + 200 ml H_2O
  + 250 mg Na-azid
  + 1,25 g Albumin

  mit H_2O auf 500 ml aufgefüllt
- Standard: highly purified hGH = 50 µg lyophilisiertem hGH (Serono 4703), gelöst in 50 ml Friedländer-Puffer, der bis zur Weiterverwendung bei - 24°C gelagert wurde. Dies entspricht einer Konzentration von 1 µg/ml ("Stammlösung")
- Antikörper I Anti-hGH-Serum (guinea pig) Serono 2706
- Antikörper II Anti-guinea-pig (rabbit) Wellcome
- "Tracer" = J^{125} - markiertes hGH, spezifische Aktivität 120 µCi/µg

Zur Bestimmung des hGH wurde die Doppelantikörpermethode nach Schönberg benutzt. Um eine Standardkurve zu erhalten, wurde aus "Stammlösung" und Friedländer-Puffer folgende Verdünnungsreihe hergestellt:

10	ng hGH/100 µl	Puffer
5	"	/	"
2,5	"	/	"
1,25	"	/	"
0,625	"	/	"
0,312	"	/	"
0,156	"	/	"
0,078	"	/	"

Die Antikörper wurden in 10 ml Friedländer-Puffer gelöst, und 1:4 verdünnt (Antikörper-Puffer-Gemisch). Anschließend wurden 100 µl Standard mit 900 µl Antikörper I-Puffer-Gemisch bei 4°C 24 Stunden inkubiert. Auf die gleiche Weise wurde mit 100 µl Urin verfahren. Nach Zugabe von 100 µl "Tracer" (8000 cpm) wurde bei derselben Temperatur weitere 48 Stunden inkubiert. Zuletzt wurden 50 µl des Antikörper II-Puffer-Gemisches zugegeben und bei 37°C vier Stunden inkubiert. Nach 90 minütigem Zentrifugieren in einer Christ - Zentrifuge (1500 xg) bei 4°C wurde der Überstand abgegossen und die Aktivität des Präzipitats im Gamma-Counter gemessen. Eine typische Standartkurve ist in Abb. 3.4.1 dargestellt.

Abb. 3.4.1 Standartkurve RIA und RRA

Die Methode der radioimmunologischen hGH-Bestimmung weist folgende Spezifikation auf:

Intraassay-Variabilität	5,3	bei 4,5	ng/ml	(N=9)
	2,7	bei 25	ng/ml	(N=9)
Interassay-Variabilität	10,2	bei 4,5	ng/ml	(N=9)
	15,1	bei 25	ng/ml	(N=9)

3.5 Radiorezeptorassay (RRA)

Das Wachstumshormon wurde außer mit RIA noch im Radiorezeptorassay nach der Methode von Lesniak et al. (19) bestimmt. Sie wurde mit zwei Modifikationen durchgeführt:
a) 0,5 % Rinderalbumin statt 0,1 %
b) 20°C, 16 Stunden schütteln statt 30°C, 90 min Inkubation
Menschliche Lymphozyten (IM-9 Linie) mit für hGH günstigem Bindungsverhalten wurden in RMPI 1640-Medium kultiviert. Das Medium war mit 10% Kälberserum angereichert. Die Lymphozyten wurden in der späten Wachstumsphase durch Zentrifugieren gewonnen. Die Fähigkeit, Tryptan-Blau auszuschließen, bewies ihre Lebensfähigkeit. Es wurden Kulturen benutzt, in denen die Lebensfähigkeit der Zellen über 95 % lag. Die Zellkonzentration betrug mindestens 10^7/ml. Der Puffer, mit dem die Zellsuspension und die Verdünnung hergestellt wurden, bestand aus TMB_2-Puffer mit Zusatz von 4g Rinderalbumin auf 1000 ml TMB_2 (RRA-Puffer). Eine Inkubationsmischung bestand aus 0,1 ml Urinprobe bzw. Standard, 0,5 ml Zellsuspension, 0,1 ml "Tracer" und 0,05 ml RRA-Puffer bzw. 0,05 ml "excess" (hGH = 5µg). Diese Mischungen wurden 16 Stunden unter Schütteln bei ca. 20°C inkubiert. Danach wurden 0,5 ml der Mischung auf kalten RRA-Puffer überführt, zentrifugiert und die Aktivität des Präzipitats im Gamma-Counter gemessen. Eine typische Standardkurve ist in Abb. 3.4.1 dargestellt. Diese Methode weist folgende Spezifikation auf:

Intraassay-Variabilität	3,9	bei 6,25	ng/ml	
	4,3	bei 50	ng/ml	
Interassay	14,6	bei 6,25	ng/ml	
	18,8	bei 50	ng/ml	

3.6 Elektrolyte, Gesamteiweiß und Kreatinin

Natrium, Kalium und Calcium wurden flammenphotometrisch im Labor der Medizinischen Klinik Universität Tübingen Abt. IV bestimmt.
Die Bestimmung von Phosphat, Kreatinin, Harnstoff und Harnsäure erfolgte im Autoanalyzer^{R} SMA 12/60 in demselben Labor.
Die Gesamteiweißbestimmung wurde anhand der Biuret-Methode durchgeführt.

3.7 Gelfiltration

Für diese Untersuchung wurde die Gruppe A noch einmal unterteilt. Es ergaben sich dann folgende Gruppen:
A - Frühgeborene mit einem Gestationsalter ≤ 34 Wochen
B - Frühgeborene mit einem Gestationsalter ≥ 34 Wochen
C - eutrophe Neugeborene
C - hypotrophe Neugeborene
Die Urinproben wurden vom 2. und vom 6. Lebenstag genommen. Innerhalb der Gruppen wurden je 4 bis 5 Proben zu 1 ml gepoolt, eingeengt und in 0,8 ml TMB_2-Puffer gelöst. Davon wurden 0,1 ml 1:5, 1:25 und 1:125 verdünnt und im RIA in diesen drei Verdünnungsstufen gemessen.
Mit weiteren 0,5 ml der gepoolten Urinproben wurde eine Gelchromatografie zur Trennung nach Größe durchgeführt. Die Säulen wurden aus G 75 Sephadex und TMB_2-Puffer hergestellt. Sie waren 43 cm lang, der Durchmesser betrug 0,9 cm.
Die Eichung der Säulen erfolgte mit J^{125} - hGH, sowie Na J^{125}.
Es wurde eine Doppelbestimmung von 25 Fraktionen durchgeführt, die Fraktion zu 30 Tropfen = 1,4 ml.
Die Wachstumshormonkonzentrationen jeder Fraktion wurden im RIA und RRA (0,4 ml) gemessen.

3.8 Statistik

Für die statistische Auswertung der Ergebnisse wurden folgende Formeln angewendet:

Mittelwert $\bar{x}$ $\quad \bar{x} = \frac{\sum_{i=1}^{N} x_i}{N}$ $\quad x_i$ = Einzelwert, N = Anzahl der Stichproben

Standartabweichung $\quad s = \sqrt{\frac{1}{N-1} \sum_{i=1}^{N} (x_i - \bar{x})^2}$

Standartabweichung des Mittelwerts $s_{\bar{x}} = \frac{1}{N} s$

Regressionsgerade $\quad Y = a_{yx} + b_{yx}$

Korrelationskoeffizient $\quad r = \frac{Sxy}{Sx\ Sy}$

Signifikanzberechnungen erfolgten nach dem t-Test:

$$t = \frac{\bar{x}_1 - \bar{x}_2}{s_t} \frac{N_1 \cdot N_2}{N_1 + N_2}$$

$$s_t^2 = \frac{1}{N_1 + N_2 - 2} \quad (S_{x_1} + S_{x_2}) \qquad S_x = \sum_{i=1}^{N} (x_i - \bar{x})^2$$

Anzahl der Freiheitsgrade für t=dF

$$dF = N_1 + N_2 - 2$$

4 Ergebnisse

4.1 Wachstumshormonbestimmung im Urin

4.1.1 Wiederfindung des Wachstumshormons (hGH) im Radiorezeptorassay (RRA)

Um die beiden Methoden der hGH-Bestimmung vergleichen zu können, wurde mit hGH-freiem "Urin" ein Wiederfindungsversuch durchgeführt. Die Zusammensetzung wurde einem Urin nachempfunden und enhielt auf 100ml:

2	mMol	NaCl
0,2	mMol	$CaCl_2$
2,5	mMol	NaH_2PO_4
500	mg	Harnstoff
25	mg	Harnsäure

eingestellt auf pH 6 mit 1N NaOH,
aufgefüllt auf 100ml mit H_2O

Diesem Wachstumshormon-freien "Urin" wurden definierte Konzentrationen eines Standard-hGH (Crescormon^R, Kabi) zugesetzt. Dann wurde der Urin wie oben beschrieben dialysiert und eingeengt auf 1/10 der Ausgangsmenge. Die hGH-Konzentration wurde dann im Radiorezeptorassay bestimmt.

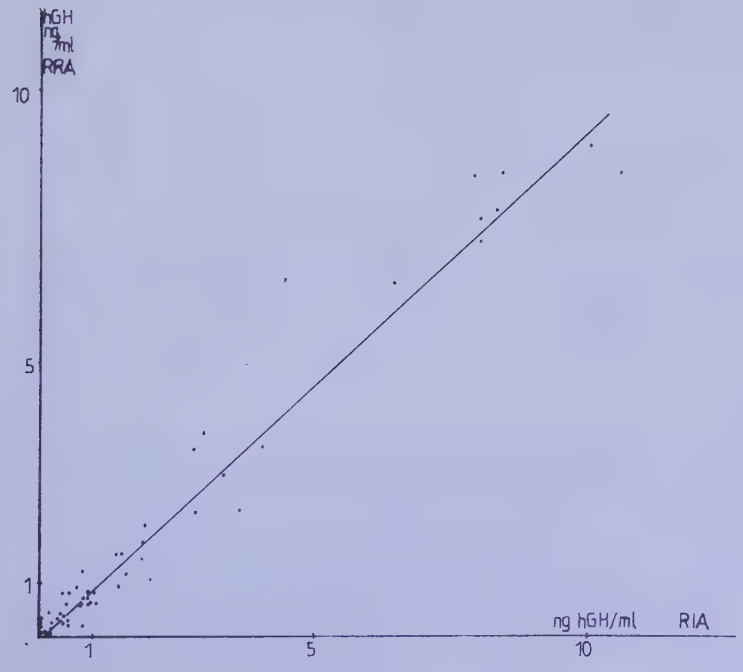
Die Wachstumshormonkonzentrationen vor Dialyse und Einengung betrugen a) 1,25 ng/100 µl
b) 0,25 ng/100 µl
c) 0,05 ng/100 µl

Bei einer Wiederfindung des hGH zu 100% hätte die Konzentration nach der Behandlung das Zehnfache betragen müssen. Die reale Wiederfindung betrug

a) $\bar{x}$ = 13,025 ng/100 µl $\pm$ 1,387 (=104,2 %) N= 7
b) $\bar{x}$ = 2,24 ng/100 µl $\pm$ 0,62 (= 89,6 %) N=14
c) $\bar{x}$ = 0,434 ng/100 µl $\pm$ 0,129 (= 86,8 %) N= 7

Die Versuche zeigen, daß durch Dialyse und Einengung keine nennenswerte biologische hGH-Konzentration verloren geht.

Abb. 4.1.1 Korrelation RIA zu RRA



4.1.2 Wachstumshormonbestimmung im 24h-Sammelurin der Früh- und Neugeborenen (Tab. 5.5.1 -4)

Die Wachstumshormonkonzentration im unbehandelten Urin wurde mit dem Radioimmunoassay (a) durchgeführt. Die Bestimmung des Wachstumshormons im durch Dialyse und Einengung behandelten Urin erfolgte sowohl im Radioimmunoassay (b) als auch im Radiorezeptorassay (c).
Wenn die Wertereihe (a) zur Wertereihe (b) mit Hilfe der Regressionsanalyse in Beziehung gesetzt wird, so erhält man folgende Regressionsgleichung: $b = 0{,}71a - 0{,}22$ (N=59) mit einem sehr hohen Korrelationskoeffizienten $r=0{,}97$, $p<0{,}001$. Die Wachstumshormonkonzentrationen im konzentrierten Urin betrugen durchschnittlich nur 67,5 % der Werte im unbehandelten Urin. Zwischen den durch Radioimmunoassay (b) und Radiorezeptorassay (c) bestimmten hGH-Konzentrationen im behandelten Urin bestand eine sehr enge Korrelation.
Für die Beziehung (b) und (c) ergibt sich folgende Gleichung:
$c = 0{,}92\ b + 0{,}006 \quad r = 0{,}99,\ p<0{,}001$
und für die Beziehung (a) und (c):
$c = 0{,}85\ a - 0{,}99 \quad r = 0{,}95$ (N=55).

4.1.3 Gelfiltration (Tab. 5.7)

Die Konzentrate von gepoolten Urinproben von Neugeborenen verschiedener Lebens- und Gestationsalter wurden einer Gelfiltration unterzogen. Dabei zeigte sich, daß die Ergebnisse von Radioimmunoassay und Radiorezeptorassay weitgehend übereinstimmen.
Die höchsten Konzentrationen des Wachstumshormons (Hauptpeak) ließen sich in den Fraktionen messen, in denen auch der Peak des J^{125}hGH lag. Im Radioimmunoassay läßt sich vor dem Hauptpeak ein kleinerer Peak beobachten, der im Radiorezeptorassay fehlt. Dieser entspricht dem von Gordon (19) beschriebenen Peak des sogenannten "big hGH". Die Konzentration des "big hGH" betrug 5 - 10 % der gesamten hGH - Konzentration.

Abb. 4.1.3.1 Gelfiltration

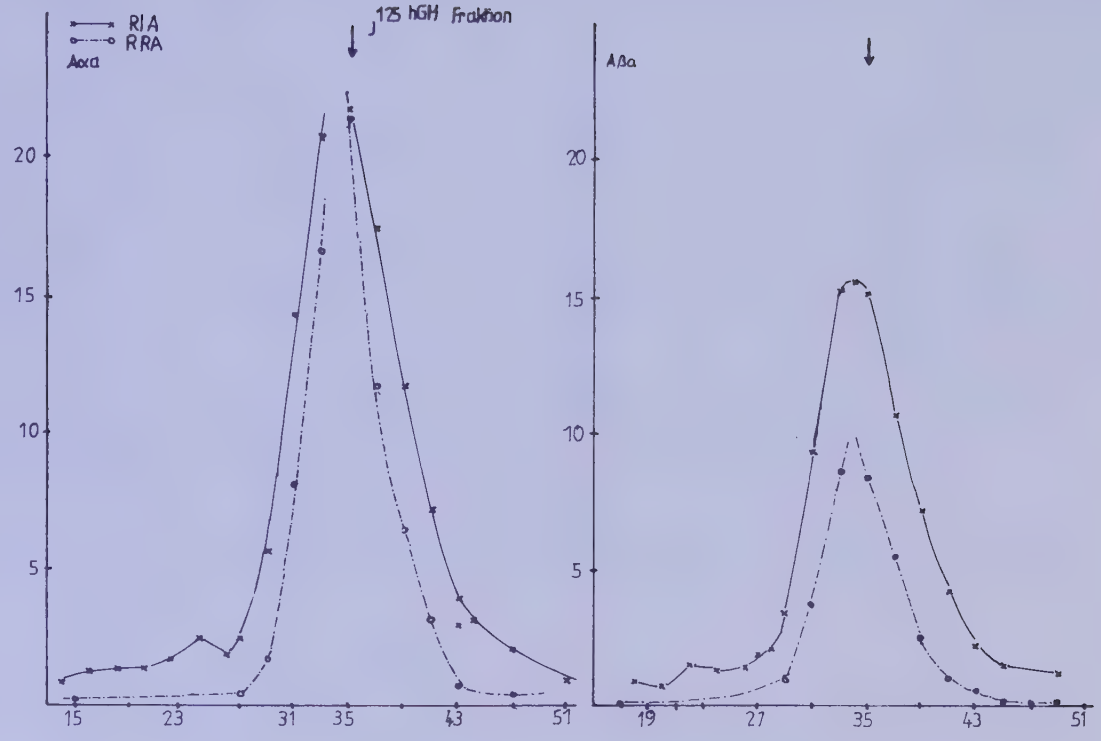
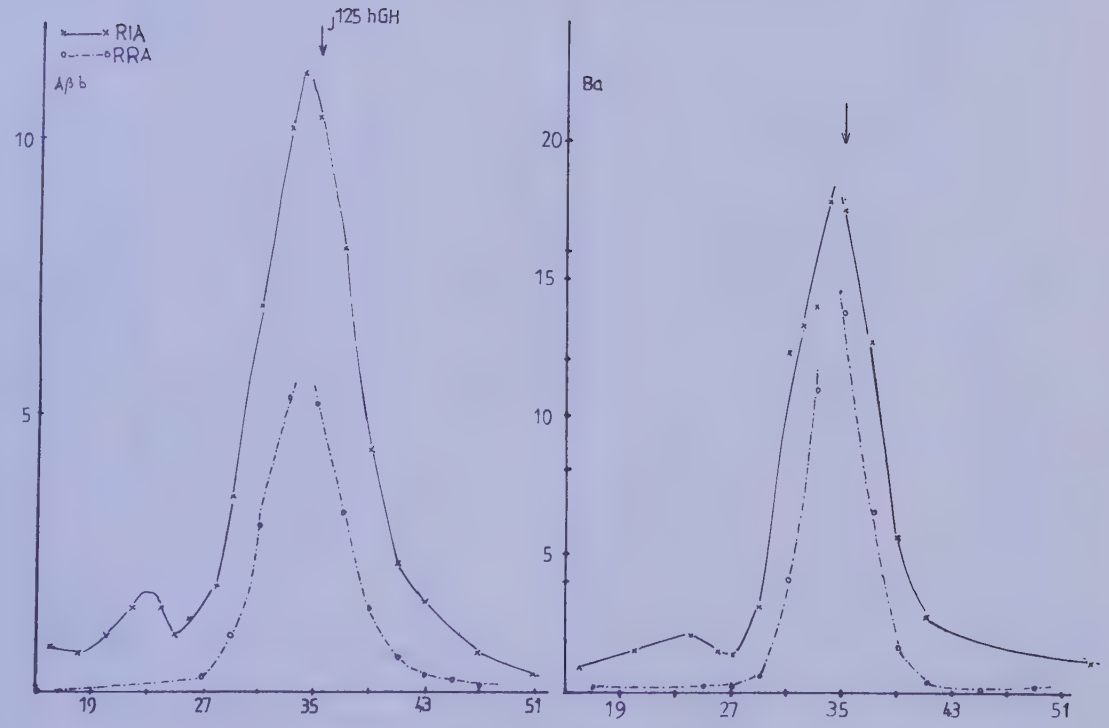


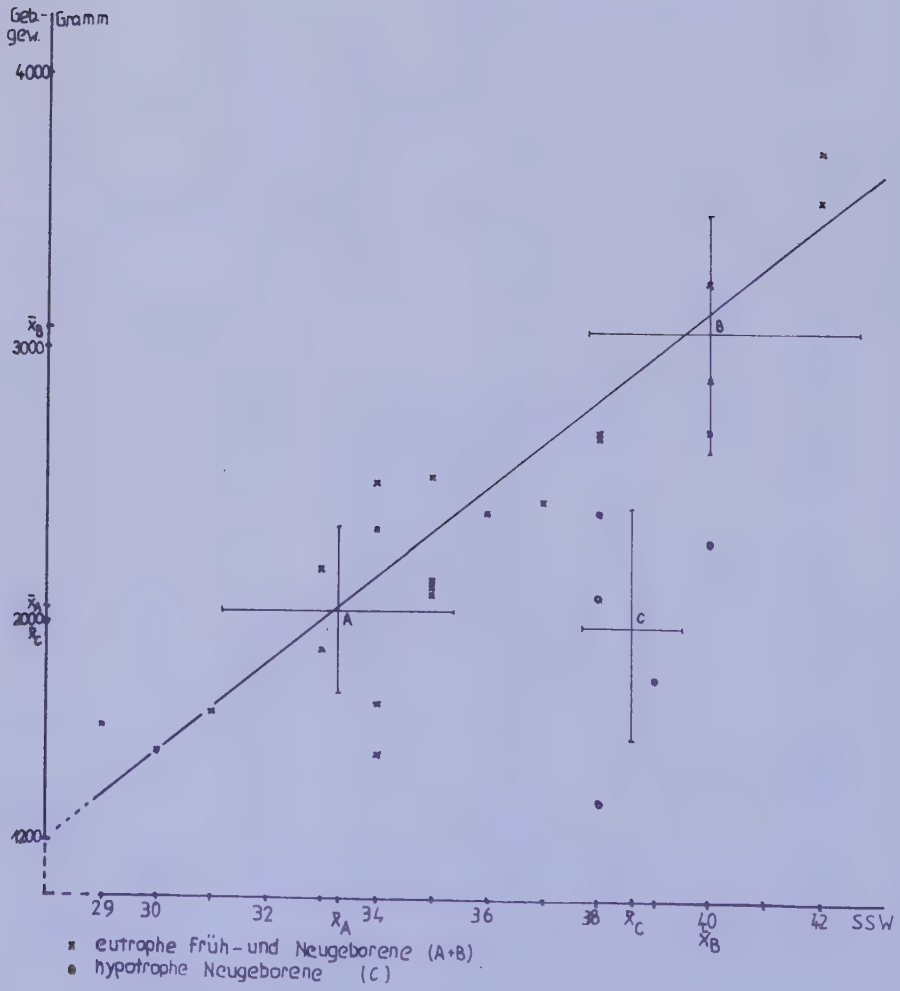
Abb. 4.1.3.2



4.2.1 Alters- und Gewichtsverteilung

Gestations-alter	29	30	31	32	33	34	35	36	37	38	39	40	42
N eutroph	1	1	1		3	4	4	1	1	2		3	2
N hypotr.										3	1	1	
Geb.gew. eutroph	1650	1530	1670		1900 1900 2190	2510 2340 1520 1700	2160 2530 2130 2100	2400	2440	2680 2690		2890 3240 2700	3540 3720
Geb.gew. hypotr.										1350 2400 2100	1800	2300	

Abb. 4.2.1


Geb.-gew.
Gramm
4000
3000
2000
1200
A
B
C
29
30
32
34
36
38
40
42
SSW
eutrophe Früh- und Neugeborene (A+B)
hypotrophe Neugeborene (C)

Stellt man mit Hilfe der Regressionsanalyse eine Beziehung zwischen Geburtsgewicht und Gestationsalter her, so ergibt sich folgende Gleichung: Geburtsgewicht = 160 x Gestationsalter - 3275 mit einem Korrelationskoeffizienten r = 0,88 p<0,001 (N=23), wenn nur die eutrophen Früh- und Neugeborenen berücksichtigt werden.

4.2.2 Flüssigkeitszufuhr pro Geburtsgewicht (in ml/kg)

s.auch Tab. 5.2 5.5.1 - 4

Gruppe	SSW	2. Tag	6. Tag	13. Tag
A	30	196	170	183
	31	132	216	-
	33	200	-	189
		142	142	-
		187	224	-
	34	95	159	167
		184	141	171
		-	250	211
	35	171	245	176
		126	158	174
		188	174	169
		152	214	171
	36	104	-	-
	37	115	164	172
B	38	186	-	-
		228	168	-
	40	123	148	-
		156	163	167
		176	159	166
	42	172	147	158
		113	86	161
C	38	259	207	230
		146	242	167
		129	186	181
	39	-	233	-
	40	157	174	170

Mittelwerte und Standardabweichung :

Gruppe/Tag	2. Tag	6. Tag	13. Tag
A	157 ± 39 (N=14)	188 ± 38 (N=13)	179 ± 13 (N=11)
B	165 ± 39 (N= 7)	145 ± 30 (N= 6)	163 ± 4 (N= 4)
C	173 ± 59 (N= 4)	208 ± 29 (N= 4)	187 ± 29 (N= 4)
Insgesamt	162 ± 40 (N=25)	182 ± 39 (N=24)	177 ± 17 (N=19)

In den Gruppen A und C, wie auch im Gesamtergebnis, zeigt sich, daß die Flüssigkeitszufuhr bezogen auf das Geburtsgewicht am 6. Lebenstag am größten ist, während sie in der Gruppe B (eutrophe Neugeborene) am 6. Lebenstag am niedrigsten ist.
Die unterschiedlichen Relationen lassen sich durch das geringere Geburtsgewicht in A und C begründen, denn die Flüssigkeitszufuhr war absolut in allen Gruppen gleich.

4.2.3 Energiezufuhr bezogen auf Geburtsgewicht

Gruppe	SSW	2. Tag	6. Tag	13. Tag
A	30	387	533	574
	31	186	416	-
	33	406	-	516
		171	205	-
		334	317	-
	34	276	460	483
		383	407	493
		674	618	-
		66	307	479
	35	336	510	557
		365	456	502
		417	487	530
		271	501	532

Energiezufuhr in Joule/kg Geb.gew. s. auch Tab. 5.2 und 5.5.1 - 4

A	36	192	-	-
	37	330	470	497
B	38	329	-	-
		435	506	-
	40	251	427	-
		273	468	483
		387	457	477
	42	391	421	455
		86	248	380
C	38	479	650	706
		185	436	418
		190	347	475
	39	-	521	-
	40	302	499	488

Mittelwerte und Standardabweichung:

Gruppe/Tag			
A	338 ± 127 (N=14)	437 ± 109 (N=13)	516 ± 32 (N=10)
B	307 ± 118 (N= 7)	421 ± 90 (N= 6)	449 ± 47 (N= 4)
C	289 ± 138 (N= 4)	490 ± 112 (N= 5)	522 ± 127 (N= 4)
Insgesamt	307 ± 106 (N=24)	443 ± 97 (N=22)	491 ± 86 (N=17)

Es zeigt sich ein deutlicher Anstieg der Energiezufuhr während der ersten beiden Lebenswochen. Der Anstieg ist in der Gruppe der eutrophen Neugeborenen (B) am geringsten. Er entspricht in der Gruppe der Frühgeborenen (A) dem in der Gruppe der hypotrophen Neugeborenen (C), wo er zwischen dem 2. und dem 6. Lebenstag besonders groß ist.

4.2.4 Energiezufuhr bezogen auf zugeführtes Flüssigkeitsvolumen (in Joule/100ml) s. auch Tab. 5.2 und 5.5.1-4

Gruppe/Tag	2.	6.	13.
A	207 ± 53 (N=13)	239 ± 61 (N=13)	295 ± 16 (N=11)
B	199 ± 22 (N= 6)	290 ± 6 (N= 6)	275 ± 26 (N= 4)
C	163 ± 31 (N= 4)	238 ± 60 (N= 5)	277 ± 25 (N= 4)
Insgesamt	197 ± 31 (N=23)	251 ± 56 (N=24)	287 ± 22 (N=19)

Insgesamt wurde die Energiezufuhr pro 100ml zugeführtes Volumen im Untersuchungszeitraum kontinuierlich erhöht.

4.2.5 Ausscheidung bezogen auf das Geburtsgwicht (in ml/kg) s. auch Tab. 5.2 und 5.5.1 - 4

Gruppe/Aussch.	2. Tag	6. Tag	13. Tag
A	100 ± 38 (N=16)	108 ± 29 (N=14)	92 ± 23 (N=11)
B	72 ± 33 (N= 7)	88 ± 44 (N= 5)	55 ± 15 (N= 4)
C	131 ± 41 (N= 4)	100 ± 25 (N= 5)	99 ± 27 (N= 4)
Gesamt	98 ± 40 (N=27)	102 ± 31 (N=24)	86 ± 27 (N=19)

Die Ausscheidung ist in den Gruppen der Frühgeborenen (A) und der hypotrophen Neugeborenen (C) größer als in der Gruppe der eutrophen Neugeborenen (B). Dagegen fällt auf, daß die Ausscheidung bezogen auf das Geburtsgewicht am 13. Lebenstag in allen drei Gruppen deutlich abnimmt.

4.2.6 Flüssigkeitszufuhr bezogen auf die Ausscheidung (in %)

s. auch Tab. 5.5.1 - 4

Gestationsalter	30	31	33	34	35	36	37	38	39	40	42	
Aussch. / Einfuhr %	60,8	68,2	61,5	34,7	70,8	98,1	65,2	46,5	32,2	52,2	39,0	$\bar{x}$ = 60,7
			90,1	52,7	55,6		29,0	71,4		69,3	20,7	± 20,4
2.Tag			88,2	63,9	46,8			91,7		55,6		N = 26
					72,3			91,1		44,5		
	64,1	59,7	72,5	62,9	55,1		53,7	98,2		36,5	51,9	$\bar{x}$ = 56,0
			65,6	36,9	39,7			44,6		39,2	75,0	± 14,4
6.Tag				48,2	45,8			58,6		49,0		N = 22
				70,6				55,9		49,1		
				35,3	58,0		36,6	59,0		43,6	44,6	$\bar{x}$ = 45,7
				49,7	33,9			50,7		25,3	26,3	± 12,3
13.Tag				56,9	62,7			55,3				N = 16
				35,3	67,8							

t = 4,0
p <0,001

t = 3,26
p <0,001

Der Flüssigkeitsverlust ist am 2. und 6. Lebenstag am größten. Er nimmt mit zunehmendem Lebensalter ab. Dieses Phänomen ist unabhängig vom Gestationsalter bzw. Geburtsgewicht.

4.3 Verhalten der einzelnen Parameter

4.3.1 Natrium: s.auch Tab. 5.1.1 - 8, 5.3.1 -3, 5.4

Ausscheidung in mval/24h

Gruppe/Tag	2. Tag	6. Tag	13. Tag
A	5,75 ± 3,95	4,86 ± 2,88	3,42 ± 4,41
B	2,94 ± 1,72	4,74 ± 3,99	0,19 ± 1,11
C	10,30 ± 9,71	4,71 ± 2,91	2,77 ± 2,83
Gesamt	5,52 ± 5,1	4,85 ± 3,0	2,51 ± 3,8

t = 3,12
p < 0,001

Die Natrium-Ausscheidung nimmt im Laufe der ersten beiden Lebenswochen im Mittel ab.
Setzt man die Natriumausscheidung in Beziehung zum Gestationsalter, so ergibt sich für den 13. Lebenstag eine Abnahme der Natrium-Ausscheidung mit zunehmendem Gestationsalter.
Natrium-Ausscheidung als Funktion vom Alter:
Na-Ausscheidung in mval = 23 - 0,57 x Gestationsalter,
Korrelationskoeffizient r = 0,57
Der Zusammenhang zwischen der Natriumzufuhr und der Natriumausscheidung war wegen der oralen Ernährung nur schwer abzuschätzen, er wird mit zunehmendem Alter wahrscheinlicher.
Die Natriumzufuhr wurde berechnet aus dem Na - Gehalt der Säuglingsnahrung und der intravenösen NaCl - Zufuhr.

Ausscheidung als Funktion der Natriumzufuhr:

	2.Tag	6.Tag	13.Tag
A	y=4,9 + 0,2x; r=0,12 N = 14	y=4,2 + 0,02x; r=0,02 N = 12	y=0,02 + 0,5x r=0,42 N = 11
B	y=2,35-0,08x; r=0,1 N = 7	y=-2,14+1,56x; r=0,78 N = 5	y=0,41-0,06x r=0,96 N = 4
C	y=-6,7+2,59x; r=0,48 N = 4	y=0,78+0,68x; r=0,68 N = 5	y=-0,88+0,63x r=0,52 N = 4

	2.Tag	6.Tag	13.Tag
Ges.	y=5,4+0,07x; r=0,03 N = 25	y=1,8+0,54x; r=0,40 N = 23	y=-0,57+0,57x r=0,54 N = 19

Die Korrelationskoeffizienten sind in Gruppe B und C größer als in der Gruppe A und nehmen im Untersuchungszeitraum zu. Am deutlichsten ist der Zusammenhang zwischen Natrium-Zufuhr und -Ausscheidung in der Gruppe der eutrophen Neugeborenen (B).

4.3.2 Kalium (s.auch Tab. 5.1.1 - 8, 5.3.1 - 3, 5.4)

Aussch. in mval/24h

Gruppe	2.Tag	6.Tag	13.Tag
A	1,55 ± 0,91	2,23 ± 0,75	2,1 ± 1,01
B	1,74 ± 1,72	3,92 ± 4,21	0,94 ± 0,53
C	1,66 ± 0,59	1,44 ± 0,97	2,97 ± 1,59
Ges.	1,62 ± 0,85	2,40 ± 2,06	2,09 ± 1,19

Es sind keine Zusammenhänge zwischen Lebens- bzw. Gestationsalter und Kaliumausscheidung erkennbar. Die Kaliumausscheidung ist in allen drei Gruppen am 13. Lebenstag größer als am 2. Lebenstag.

4.3.3 Calcium (Tab. 5.1, 5.3, 5.4)

Gruppe	2.Tag	6.Tag	13,Tag
Ausscheidung in mval/24h			
A	0,07 ± 0,09	0,13 ± 0,13	0,18 ± 0,16
B	0,07 ± 0,11	0,18 ± 0,13	0,05 ± 0,03
C	0,15 ± 0,25	0,05 ± 0,04	0,13 ± 0,14
Gesamt	0,08 ± 0,12	0,13 ± 0,13	0,11 ± 0,10

Im Mittel bleibt die Calcium-Ausscheidung in allen Gruppen während des Untersuchungszeitraums gleich.

4.3.4 Phosphat (Tab. 5.1, 5.3, 5.4)

Gruppe	2.Tag	6. Tag	13. Tag
Aussch. in mg/24h			
A	16,92 ± 14,40	31,58 ± 25,50	56,63 ± 29,50
B	26,49 ± 10,73	56,31 ± 30,89	45,04 ± 56,80
C	13,72 ± 11,39	24,45 ± 16,91	35,99 ± 19,91
Gesamt	18,99 ± 13,46	33,55 ± 27,10	52,22 ± 32,50
		t=3,33 p<0,001	t=2,86 p<0,005

Die Phosphatausscheidung nimmt während der ersten beiden Lebenswochen deutlich zu. Dies ist offensichtlich unabhängig vom Gestationsalter.

4.3.5 Gesamteiweiß (Tab. 5.1.1 - 8, 5.3.1 - 3, 5.4)

Gruppe	2.Tag	6.Tag	13.Tag
Aussch. in mg/24h			
A	9,99 ± 5,50	11,99 ± 13,22	4,46 ± 4,37
B	14,68 ± 13,42	8,19 ± 4,46	2,04 ± 2,47
C	7,96 ± 7,32	6,23 ± 4,38	9,67 ± 12,97
Gesamt	10,92 ± 8,50	15,69 ± 28,80	7,64 ± 16,90
	(N=26)	(N=23)	(N=20)
		9,82 ± 10,29	5,10 ± 6,82
		(N=22)	(N=19)

Läßt man die Proben eines Frühgeborenen aus der 29. Schwangerschaftswoche mit sehr hohen Werten unberücksichtigt, so ergibt sich im Laufe der beiden ersten Lebenswochen eine signifikante Abnahme der Gesamteiweiß-Ausscheidung im Urin ($t=3,54$; $p<0,001$). Setzt man die Gesamteiweißausscheidung (y) mit Hilfe der Regressionsanalyse in Beziehung zum Gestationsalter (x), so zeigt sich am 6. und 13. Lebenstag eine Abnahme des Gesamteiweiß mit zunehmendem Gestationsalter:

6. Tag y (mg/24h) = 168-4,2 x (Wochen), r=0,5 für x≤29 Wochen

13. Tag y (mg/24h) = 88-2,2 x (Wochen), r=0,5 für x≤29 Wochen

4.3.6 Kreatinin (Tab. 5.1, 5.3, 5.4)

Gruppe	2.Tag	6.Tag	13.Tag
Aussch. in mg/24 h			
A	16,9 ± 6,3	13,8 ± 4,0	17,5 ± 4,0
B	22,1 ± 11,0	23,5 ± 3,7	19,6 ± 5,7
C	17,5 ± 3,6	15,5 ± 4,3	17,4 ± 2,3
Gesamt	18,4 ± 7,6	16,0 ± 5,4	18,1 ± 3,9

Die Kreatininausscheidung bleibt in den drei Gruppen im Mittel etwa gleich. Der niedrigere Wert am 6. Lebenstag in den Gruppen A und C stimmt mit der Gewichtskurve überein, d.h. mit der anfänglichen Gewichtsabnahme nach der Geburt, die nach zwei Wochen wieder ausgeglichen ist. Beim Vergleich der Kreatininausscheidung mit dem Gestationsalter sowie dem Geburtsgewicht zeigt sich eine Zunahme der Ausscheidung mit zunehmendem Geburtsgewicht. Mit Hilfe der Regressionsanalyse ergibt sich folgende Gleichung, wobei y für die Kreatininausscheidung steht und x für das Geburtsgewicht.

2. Tag y = 0,57 + 0,008 x; r = 0,58

6. Tag y = 6,10 + 0,005 x; r = 0,65

13. Tag y =10,37 + 0,003 x; r = 0,54

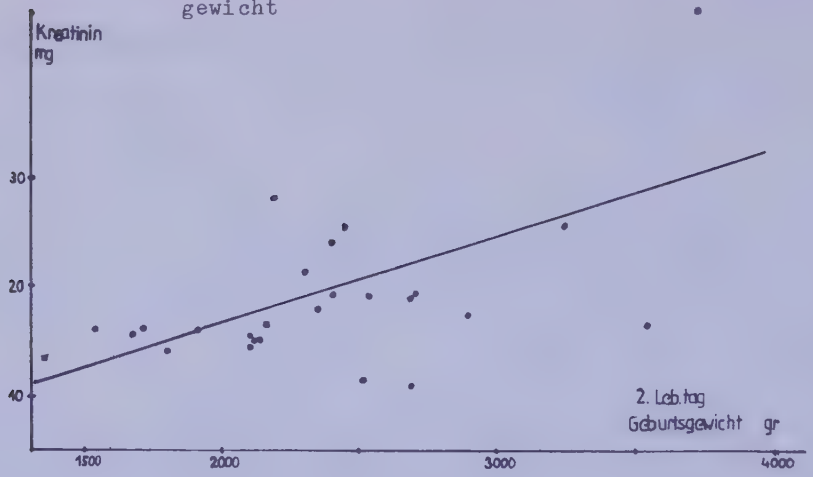
Setzt man die Kreatininausscheidung in Beziehung zum Gestationsalter (z), so ergibt sich folgende Regressionsgerade

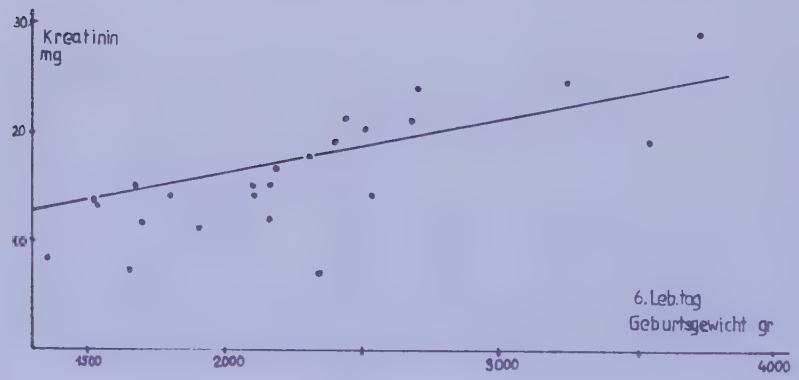
2. Tag y = -21,1 + 1,1 z ; r = 0,51

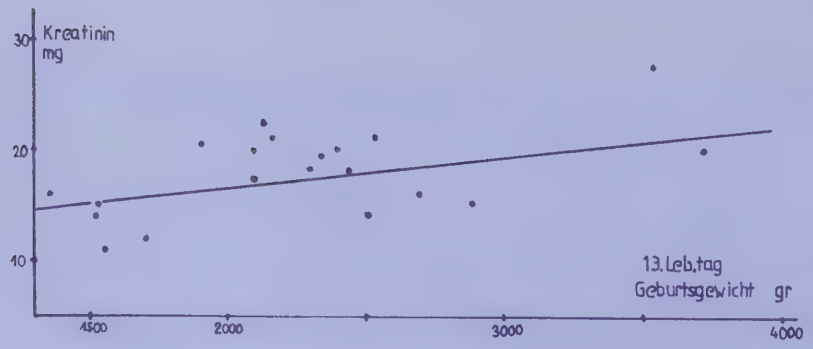
6. Tag y = -20,0 + 1,0 z ; r = 0,66

13. Tag y = 2,1 + 0,4 z ; r = 0,41

Abb. 4.3.6 Kreatininausscheidung bezogen auf das Geburtsgewicht







4.3.7 Wachstumshormon

Gruppe	2.Tag	6.Tag	13.Tag
Aussch. in µg/24h			
A	1,05 ± 1,01	1,42 ± 1,25	0,57 ± 0,53
B	1,17 ± 1,21	1,00 ± 1,43	0,29 ± 0,21
C	1,27 ± 1,74	2,14 ± 2,18	0,70 ± 0,82
Gesamt	1,12 ± 1,12	1,67 ± 1,72	0,53 ± 0,53
		t=1,82	t=4,04
		p<0,05	p<0,0005

Betrachtet man die Veränderung der Wachstumshormon-Ausscheidung bei zunehmendem Gestationsalter (x) so ergibt sich mit Hilfe der Regressionsanalyse folgende Gleichung

2. Tag $y = 4,66 - 0,09\ x$; $r = 0,32$ für $x \leq 29$ Wochen
6. Tag $y = 6,53 - 0,14\ x$; $r = 0,43$
13. Tag $y = 6,56 - 0,16\ x$; $r = 0,53$

Die Wachstumshormon-Ausscheidung nimmt mit zunehmendem Gestationsalter ab.

Mittelwerte der Wachstumshormon-Konzentration im Urin in den ersten beiden Lebenswochen : (nghGH/ml)

2. Tag $\bar{x} = 6,31 - 7,15$ (N=26)
6. Tag $\bar{x} = 8,14 - 8,08$ (N=24) — t=1,18 p<0,15
13 Tag $\bar{x} = 2,75 - 2,76$ (N=19) — t=4,04 p<0,0005

Die Wachstumshormon-Konzentration ist am 13. Lebenstag am kleinsten.

Am höchsten ist die Wachstumshormon-Ausscheidung in der Gruppe der hypotrophen Neugeborenen (C).

4.3.8 Insulin

Gruppe	2.Tag	6. Tag	13. Tag
Aussch. in mE/24h			
A	8,82 ± 5,47	13,23 ± 7,03	6,88 ± 9,81
B	7,23 ± 6,92	15,59 ± 22,87	7,27 ± 7,61
C	3,59 ± 2,17	12,67 ± 11,26	4,74 ± 3,74
Gesamt	7,42 ± 5,66	13,73 ± 11,87	6,35 ± 8,10
		t=3,29	t=3,29
		p<0,001	p<0,001

Die Insulinausscheidung im Urin ist unabhängig von Gestationsalter und Geburtsgewicht am 6. Lebenstag am größten.

4.4.1 Abhängigkeit von Wachstumshormon- bzw. Insulin-Ausscheidung von der Gesamteiweißausscheidung und der Energiezufuhr

Die einzelnen Parameter wurden mit Hilfe der Regressionsanalyse in Beziehung gesetzt. Dabei ergaben sich folgende Regressionsgeraden sowie die Korrelationskoeffizienten r:

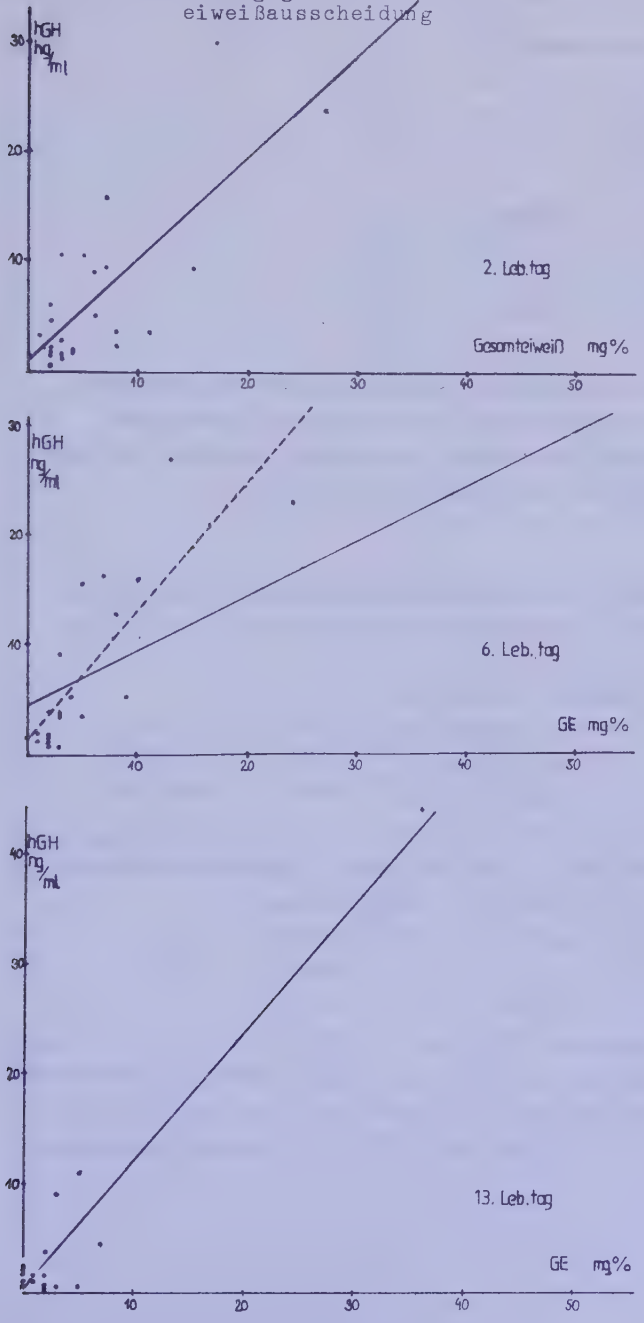
Wachstumshormon (y)/ Gesamteiweiß (x)

2. Tag $y = 0,80 + 0,94\,x$; $r = 0,77$
6. Tag $y = 4,32 + 0,50\,x$; $r = 0,72$ (N=23) bzw.
$y = 1,18 + 1,19\,x$; $r = 0,82$ (N=22)
13. Tag $y = 0,29 + 1,17\,x$; $r = 0,96$

Wachstumshormon (y)/ Energiezufuhr (z)

2. Tag $y = 4,65 + 0,001\,z$; $r = 0,05$
6. Tag $y = 21,22 - 0,01\,z$; $r = 0,49$
13. Tag $y = 7,94 - 0,01\,z$; $r = 0,39$

Abb. 4.4.1 Abhängigkeit der Wachstumshormon- von der Gesamteiweißausscheidung



Insulin (i) / Gesamteiweiß (x)

2. Tag i = 30,75 + 0,50 x; r = 0,12
6. Tag i = 57,29 + 0,54 x; r = 0,14
13. Tag i = 18,67 + 3,22 x; r = 0,28

Insulin (i) / Energiezufuhr (z)

2. Tag i = 18,01 + 0,02 z; r = 0,28
6. Tag i = 53,59 + 0,01 z; r = 0,05
13. Tag i = 35,46 - 0,01 z; r = 0,09

Hierbei zeigt sich, daß die Wachstumshormon-Ausscheidung mit der Gesamteiweißausscheidung im Urin in hohem Maße korreliert. Dagegen war keine Korrelation zwischen Energiezufuhr und Insulinausscheidung zu beobachten.

4.4.2 Zusammenhang zwischen Wachstumshormon-Ausscheidung im Urin und Insulinausscheidung:

Mitelwerte der Insulin-Konzentration

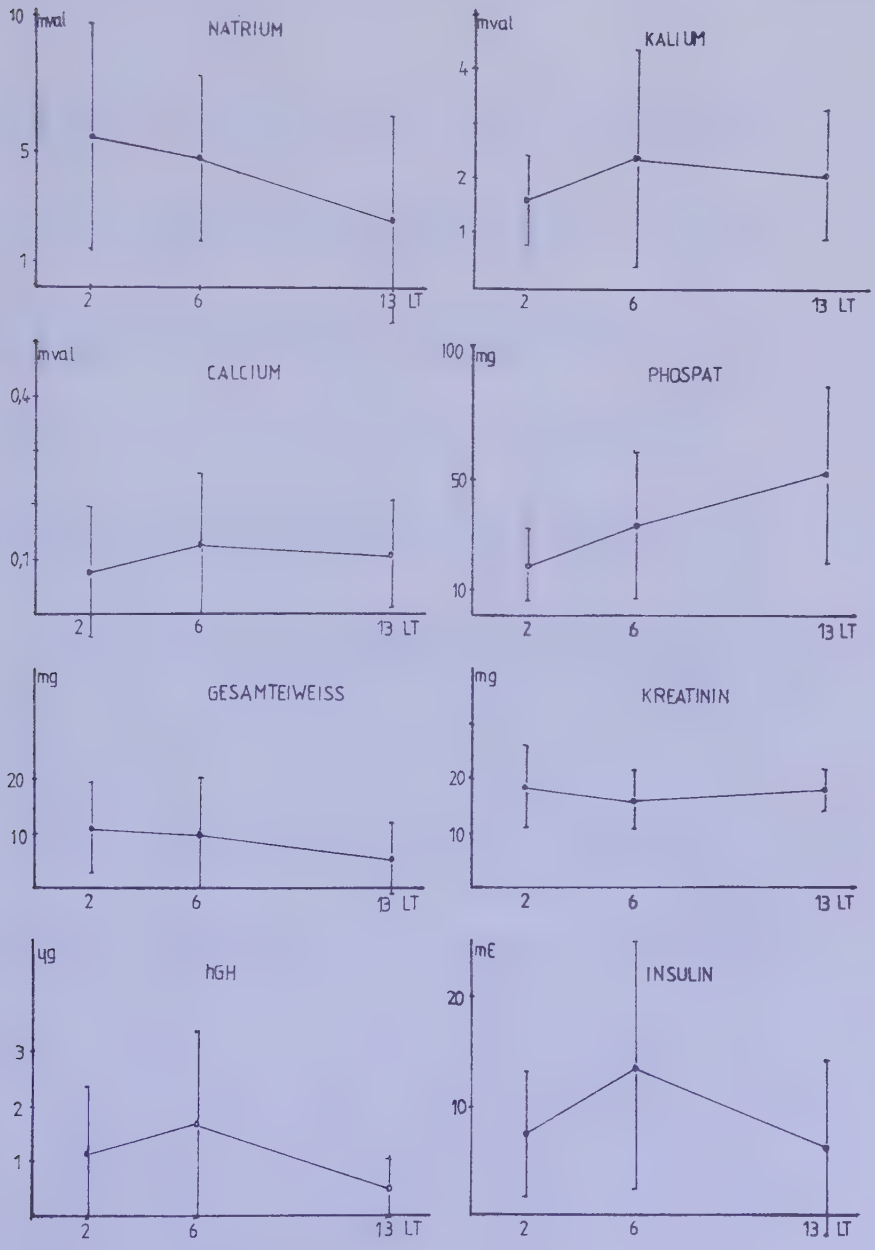
2. Tag $\bar{x}$ = 33,6 - 24,1 (N=26)
6. Tag $\bar{x}$ = 58,5 - 44,8 (N=24) — t=3,39 p<0,001
13. Tag $\bar{x}$ = 25,6 - 24,6 (N=18) — t=4,07 p<0,0005

Setzt man die Wachstumshormonkonzentration in Beziehung zur Insulinkonzentration, so ergibt sich folgende Regressionsgleichung mit dem Korrelationskoefizienten r:

2. Tag y = 5,58 + 0,03 x; r = 0,09 (N=25)
6. Tag y = 6,95 + 0,02 x; r = 0,10 (N=24)
13. Tag y =-1,84 + 0,22 x; r = 0,85 (N=17)

Am 2. und 6. Lebenstag läßt sich keine Korrelation zwischen der Wachstumshormon- und der Insulinkonzentration beobachten. Allein am 13. Lebenstag zeigt sich eine hohe Korrelation zwischen den beiden Parametern. Höhere Wachstumshormonkonzentration im Urin ist mit einer hohen Insulinkonzentration vergesellschaftet.

Abb. 4.5 Ausscheidung aller untersuchten Prameter im Verlaufe der ersten beiden Lebenswochen



5.1.1

Lfd. Nr.	SSW	Geb.Gew. gr	Tag	Na Einfuhr mval	Ausscheidung Na mval	K mval	Ca mval	P mg	GE mg	Krea. mg	hGH µg	Insulin mE
01	29	1650	2.		2,64	0,37	0,01	5,4	5,1	0,9		0,16
			6.		12,45	2,48	0,44	16,73	136,2	7,17		22,57
			13.		16,67	1,52	0,41	46,00	77,8	11,01		33,18
02	30	1530	2.	4,3	3,65	1,81	0,28	7,80	4,0	16,20	1,166	7,26
			6.	2,7	3,94	2,17	0,14	30,06	13,4	13,02	2,129	10,06
			13.	2,9	1,38	2,06	0,06	38,19	3,1	15,24	0,599	2,58
03	31	1670	2.	4,3	7,95	1,27	0,05	13,05	12,0	15,75	0,320	3,53
			6.	5,5	4,14	1,88	0,22	15,55		14,90	2,417	17,42
04	32	1900	2.	6,1	2,66	0,49	0,04	4,21	9,4	16,14	0,422	11,10
			13.	6,1	4,98	4,27	0,07	48,26	12,1	20,76	0,805	10,24
05	33	1900	2.	4,5	4,81	1,30	0,00	29,16	14,6	16,03	1,182	1,83
			6.	3,3	7,37	1,42	0,20	12,87	46,8	12,28	4,485	14,74
06	33	2190	2.	6,9	13,82	3,59	0,05	54,30	21,7	28,23	3,322	15,04
			6.	4,4	6,05	1,99	0,09	49,26	29,0	16,42	1,647	8,76
07	34	2510	2.	3,1	3,19	0,96	0,00	11,62	6,6	11,62	0,279	1,15
			6.	5,2	6,60	3,08	0,04	95,00	12,5	20,00	0,849	7,54
			13.	5,5	1,39	1,79	0,09	50,02	0,0	14,50	0,182	2,29
08	34	2340	2.	6,0	12,88	2,15	0,10	28,47	11,3	18,30	2,404	17,09
			6.	4,3	1,87	0,96	0,00	11,71	4,9	7,32	0,635	0,12
			13.	5,2	3,12	2,68	0,55	55,83	0,0	19,60	0,441	1,63

5.1.2

Lfd. Nr.	Ausscheidung FSH µg	LH µg	Cepeptid µg	SM - B mE
01	1,92	7,50	0,27	0,22
	8,37	10,28	2,39	2,09
	5,62	15,77	2,27	2,83
02	5,40	6,00	0,37	3,52
	25,13	18,73	0,33	2,67
	10,47	11,40	0,41	2,02
03	3,00	2,78	0,38	1,67
	4,32	7,61	0,71	3,78
04	4,68	16,97	0,47	0,56
	17,39	27,69	0,69	0,75
05	24,42	16,77	1,09	2,83
	52,65	6,05	0,78	1,56
06	7,24	12,67	1,70	1,23
	21,25	6,76	0,52	0,94
07	1,66	10,38	1,00	0,14
	5,00	10,00	1,50	0,82
	2,90	2,25	0,44	0,42
08	4,52	12,20	1,81	1,59
	2,44	4,21	0,98	0,62
	3,96	12,38	0,59	2,88

5.1.3

Lfd. Nr.	SSW	Geb.Gew. gr	Tag	Na Einfuhr mval	Ausscheidung Na mval	K mval	Ca mval	P mg	GE mg	Krea. mg	hGH µg	Insulin mE
09	34	1520	6.	7,1	1,20	3,57	0,02	31,29	9,15	13,72	2,860	14,07
			13.	2,1	0,07	0,59	0,16	30,03	9,10	14,19	1,996	15,28
10	34	1700	2.	3,6	3,86	2,42	0,02	5,52	4,60	15,87	0,230	17,39
			6.	5,5	4,24	2,42	0,03	1,35	4,52	11,75	0,184	0,23
			13.	4,1	0,63	1,18	0,02	2,86	3,18	12,08	0,081	0,87
11	35	2160	2.	4,6	9,23	1,44	0,26	25,83	7,8	16,44	0,768	10,83
			6.	8,1	5,89	3,10	0,21	49,05	8,8	14,89	0,997	16,92
			13.	4,0	3,34	2,02	0,23	58,08	11,0	21,12	0,790	0,69
12	35	2530	2.	4,2	3,02	2,17	0,03	17,60	5,3	19,36	1,873	9,05
			6.	5,2	4,92	2,47	0,05	64,00	0,0	14,09	0,321	19,40
			13.	5,8	0,93	2,96	0,17	108,00	4,8	21,60	0,194	
13	35	2130	2.	8,7	6,78	2,32	0,05	13,16	5,6	15,04	0,253	7,55
			6,	4,7	4,66	1,82	0,04	25,16	4,4	11,84	0,538	18,69
			13.	3,8	2,50	2,79	0,08	92,66	2,2	22,60	0,263	3,22
14	35	2100	2.	4,0	5,42	1,74	0,06	5,17	16,1	14,49	2,159	9,27
			6.	7,1	3,23	2,66	0,29	32,60	6,1	14,14	0,764	14,53
			13.	3,9	3,69	2,51	0,22	54,82	0,0	19,99	0,493	3,36
15	36	2400	2.	10,8	0,78	0,15	0,03	1,47	7,3	24,15	0,272	8,45
16	37	2440	2.	1,5	1,51	1,08	0,02	31,11	18,3	25,62	0,103	4,57
			6.	2,1	1,49	1,15	0,02	7,49	4,3	21,40	0,595	20,23
			13.	5,5	2,32	1,88	0,07	94,86	4,6	18,36	0,395	2,29

5.1.4

Lfd. Nr.	Ausscheidung FSH µg	LH µg	Cepeptid µg	SM - B mE
09	3,26	13,78	2,11	1,91
	3,24	41,86	3,64	2,16
10	4,60	4,26	1,00	1,32
	4,52	0,99	0,84	1,54
	2,12	8,75	0,24	0,80
11	5,22	13,18	0,97	0,86
	32,12	23,94	0,73	0,76
	24,31	26,40	0,39	0,94
12	7,40	13,73	0,86	1,28
	24,00	7,00	0,84	1,47
	4,80	19,20	1,68	1,51
13	3,76	3,57	0,37	0,29
	3,85	10,06	0,43	0,40
	19,44	11,87	0,28	0,57
14	8,05	25,30	0,68	1,23
	6,36	25,63	1,64	1,14
	28,06	15,48	1,05	1,04
15	36,72	2,68	1,32	2,72
16	3,26	3,39	0,79	0,50
	4,28	10,06	0,79	0,66
	3,06	3,60	0,27	0,35

5.1.5

Lfd. Nr.	SSW	Geb.Gew. gr	Tag	Na Einfuhr mval	Ausscheidung Na mval	K mval	Ca mval	P mg	GE mg	Krea. mg	hGH µg	Insulin mE
17	38	2690	2.	7,1	2,78	0,76	0,06	16,53	39,2	11,31	3,480	13,73
18	38	2680	2.	11,9	1,81	1,66	0,02	39,90	5,7	18,67	0,558	15,59
			6.	6,6	6,37	2,35	0,13	26,58	8,9	21,26	0,714	53,11
19	40	3240	2.	8,1	3,49	2,38	0,01	36,04	8,5	25,44	0,347	0,09
			6.	6,3	10,61	3,78	0,11	105,57	9,2	24,48	0,204	1,39
20	40	2890	2.	7,3	4,16	3,23	0,03	31,77	7,1	17,65	1,638	3,54
			13.	2,5	0,15	0,51	0,00	16,92	0,0	15,04	0,508	14,57
21	40	2700	2.	9,6	5,46	1,38	0,31	27,11	28,1	19,63	1,748	2,35
			6.	2,3	3,97	0,97	0,36	64,80	15,1	23,97	3,523	0,69
			13.	2,2	0,27	1,15	0,04	21,88	0,0	15,96	0,112	0,59
22	42	3540	2.	7,0	0,07	0,66	0,02	9,52	4,8	16,66	0,130	14,22
			6.	2,7	0,08	0,33	0,03	37,80	5,4	18,90	0,272	21,99
			13.	5,7	0,05	1,58	0,07	130,0	5,0	27,50	0,439	13,09
23	42	3720	2.	5,0	2,79	2,14	0,02	24,53	9,6	45,24	0,312	1,09
			6.	4,2	2,68	5,35	0,25	46,80	2,4	28,80	0,285	0,76
			13.		0,28	0,50	0,07	11,37	3,2	19,90	0,110	0,81
24	38	1350	2.	4,7	2,95	1,49	0,06	4,00	5,0	13,50	0,460	1,86
			6.	2,9	2,22	1,19	0,02	25,12	3,7	8,62	1,163	7,93
			13.	3,2	1,35	2,76	0,13	41,17	1,8	15,92	0,339	4,39

5.1.6

Lfd. Nr.	Ausscheidung FSH µg	LH µg	Cepeptid µg	SM - B mE
17	5,80	12,76	0,64	1,76
18	5,66	9,62	0,57	3,50
	8,86	20,82	1,06	3,87
19	31,91	17,38	0,19	0,64
	64,86	20,66	0,70	0,77
20	14,12	7,59	1,02	3,05
	3,76	30,08	1,02	1,87
21	31,79	35,53	0,94	2,22
	58,32	10,58	0,47	2,20
	2,28	12,60	0,42	1,27
22	6,19	8,57	1,26	0,78
	5,40	5,40	6,75	1,10
	5,00	9,38	4,00	2,43
23	2,26	7,79	1,83	1,22
	4,80	24,12	1,39	1,75
	72,68	28,44	1,52	0,92
24	5,00	19,00	0,58	0,61
	3,25	32,50	0,78	0,65
	4,76	36,60	0,89	0,81

5.1.7

Lfd. Nr.	SSW	Geb.Gew. gr	Tag	Na Einfuhr mval	Ausscheidung Na mval	K mval	Ca. mval	P mg	GE mg	Krea. mg	hGH µg	Insulin mE
25	38	2400	2.	9,0	13,48	1,88	0,00	4,81	9,6	19,26	0,412	
			6.	7,7	8,63	2,84	0,01	22,44	3,4	19,38	0,664	2,25
			13.	8,4	2,31	5,01	0,04	56,02	0,0	20,09	0,427	2,68
26	38	2100	2.	6,5	22,63	2,34	0,52	18,45	17,2	15,49	3,897	2,89
			6.	6,3	5,16	1,11	0,12	49,14	6,3	17,64	5,886	7,09
			13.	7,1	6,88	1,13	0,33	8,50	28,3	15,04	1,917	10.10
27	39	1800	6.	7,4	3,06	1,09	0,04	1,44	13,8	14,07	2,205	14,97
28	40	2300	2.	6,0	2,12	0,94	0,02	27,60	0,0	21,60	0,307	6,03
			6.	2.1	2,82	0,62	0,05	24,10	3,9	17,64	0,788	31,11
			13.	4,6	0,54	2,98	0,03	38,25	8,5	18,36	0,127	1,77

5.1.8

Lfd. Nr.	Ausscheidung FSH µg	LH µg	Cepeptid µg	SM - B mE
25	6,42	51,36	0,34	1,18
	6,80	10,54	1,19	1,48
	4,06	8,32	1,00	1,23
26	4,92	63,96	0,74	1,41
	4,20	15,75	0,99	1,26
	4,36	13,63	1,03	1,16
27	2,76	4,69	0,80	0,87
28	4,00	8,20	1,00	2,33
	3,92	12,94	1,96	1,90
	3,40	7,65	1,70	1,90

5.2.1

Lfd. Nr.	Flüss.zuf./Geb.Gew. (ml/kg)			Ausscheid./Geb.Gew. (ml/kg)		
	2.Tg.	6.Tg.	13.Tg.	2.Tg.	6.Tg.	13.Tg.
01				18	144	131
02	196	170	183	131	109	101
03	132	216		90	129	
04	200		189	128		103
05	142	142		165	147	
06	187	224		123	91	
07	95	159	167	33	100	58
08	184	141	171	97	52	85
09		250	211	120	120	
10	212	188	176	135	133	62
11	171	245	176	121	135	102
12	126	158	174	70	79	95
13	188	174	169	88	69	106
14	152	214	171	110	98	116
15	104			102		
16	115	164	172	75	88	63
17	186			54		
18	228	168		106	165	
19	123	148		65	54	
20	156	163	167	69	80	42
21	176	159	166	122		65
22	172	147	158	67	76	71
23	113	86	161	23	65	42
24	259	207	230	185	93	136
25	146	242	167	134	142	85
26	129	186	181	117	104	100
27		233			77	
28	157	174	170	87	85	74

5.2.2

Lfd. Nr.	Energiezuf./Geb.Gew. (Joule/kg)			Energiezuf./zugef.Flüss.vol. (Joule/ml)		
	2.Tg.	6.Tg.	13.Tg.	2.Tg.	6.Tg.	13.Tg.
01						
02	387	533	574	197	313	314
03	186	416		141	193	
04	406		516	203		272
05	171	205		120	144	
06	334	317		179	142	
07	276	460	483	288	189	289
08	383	407	493	209	288	289
09	674	618			270	293
10	66	307	479	31	163	272
11	336	510	557	196	208	317
12	365	456	502	288	289	288
13	417	487	530	222	281	214
14	271	501	532	178	234	310
15	192			184		
16	330	470	497	287	287	289
17	329			177		
18	435	506		191	301	
19	251	427		203	288	
20	273	468	483	175	287	290
21	387	457	477	219	287	287
22	391	421	455	227	287	288
23	86	248	380	76	288	236
24	479	650	706	185	314	307
25	185	436	418	127	180	251
26	190	347	475	148	187	262
27		521			223	
28	302	499	488	193	287	288

5.3.1

Absolutausscheidung (24^h)

A)

Parameter	2.Tag Mittelw.	Stabw.	6.Tag Mittelw.	Stabw.	13.Tag Mittelw.	Stabw.
1 Vol ml	197,46	81,98		56,68	198,56	33,56
2 Na mval	5,75	3,95	4,86	2,88	3,42	4,41
3 K mval	1,55	0,91	2,23	0,75	2,10	1,01
4 Ca mval	0,07	0,09	0,13	0,13	0,18	0,16
5 P mg	16,92	14,40	31,58	25,60	56,63	29,50
6 GE mg	9,99	5,5	11,99	13,22	4,46	4,37
7 Kr. mg	16,9	6,34	13,78	3,95	17,50	3,98
8 Hst.mg	352,3	236,8	412,8	386,8	671,8	193,5
9 Hsre mg	43,41	22,07	26,73	8,49	22,42	7,67
10 hGH µg	1,054	1,013	1,437	1,250	0,567	0,531
11 Ins mE	8,28	5,47	13,23	7,03	6,88	9,81
12 FSH µg	7,171	9,10	26,25	35,88	12,99	9,53
13 LH µg	10,03	6,66	11,67	7,07	15,82	7,87
14 Cepept. µg	0,88	0,48	1,04	0,63	1,00	1,04
15 SM - B mE	11,38	8,33	14,09	9,96	14,40	9,36

5.3.2

B)

Parameter	2.Tag Mittelw.	2.Tag Stabw.	6.Tag Mittelw.	6.Tag Stabw.	13.Tag Mittelw.	13.Tag Stabw.
1 Vol ml	193,00	77,50	329,67	103,59		
2 Na mval	2,94	1,72	4,74	3,99	0,19	1,11
3 K mval	1,74	1,72	3,92	4,21	0,94	0,53
4 Ca mval	0,07	0,11	0,18	0,13	0,05	0,03
5 P mg	26,49	10,73	56,31	30,89	45,04	56,80
6 GE mg	14,68	13,42	8,19	4,76	2,04	2,47
7 Kr mg	22,09	11,03	23,48	3,72	19,60	5,67
8 Hst. mg	470,3	282,3	606,3	233,4		
9 Hsre mg	41,36	11,09	34,23	4,23		
10 hGH µg	1,173	1,208	1,000	1,425	0,292	0,211
11 Ins mE	7,23	6,92	15,59	22,87	7,27	7,61
12 FSH µg	10,36	12,15	25,97	33,22		
13 LH µg	11,22	3,93	21,87	1,95		
14 Cepept. µg	0,92	0,53	2,07	2,64	1,74	1,57
15 SM - B mE	15,80	11,58	21,28	15,83		

5.3.3

C)

Parameter	2.Tag Mittelw.	2.Tag Stabw.	6.Tag Mittelw.	6.Tag Stabw.	13.Tag Mittelw.	13.Tag Stabw.
1 Vol ml	240,80	52,69	219,00	77,49	176,00	38,13
2 Na mval	10,30	9,71	4,71	2,91	2,77	2,83
3 K mval	1,66	0,59	1,44	0,97	2,97	1,59
4 Ca mval	0,15	0,25	0,05	0,04	0,13	0,14
5 P mg	13,72	11,39	24,45	16,91	35,99	19,91
6 GE mg	7,96	7,32	6,23	4,38	9,67	12,97
7 Kr mg	17,46	3,65	15,47	4,29	17,35	2,30
8 Hst. mg	218,60	86,30	531,40	447,60	652,20	199,80
9 Hsre mg	40,72	18,85	24,53	5,14	20,84	5,57
10 hGH µg	1,269	1,735	2,141	2,179	0,703	0,819
11 Insulin mE	3,59	2,17	12,67	11,26	4,74	3,74
12 FSH µg	10,43	11,97	15,33	24,07	3,74	0,95
13 LH µg	35,61	22,80	16,04	9,31	16,18	11,88
14 Cepept. µg	0,67	0,28	1,14	0,49	1,16	0,37
15 SM - B mE	15,49	7,26	14,80	6,08	12,93	3,89

5.4.1 Mittelwerte bei allen Gruppen

Parameter	Tag	24 - h - Ausscheidung Min.	Max	MW	SD	Regressionsanalysen bez.auf Alter a	b	r	bez.auf Geb.Gew. a	b	r	
Na	2.	0,07	22,63	5,52	5,10	12,97	- 0,21	0,14	10,81	-0,00	0,25	N=26
mval	6.	0,08	12,45	4,85	3,00	13,45	- 0,24	0,29	5,39	-0,00	0,08	N=24
	13.	0,05	16,67	2,52	3,80	23,10	- 0,57	0,57	7,25	-0,00	0,35	N=20
K	2.	0,15	3,59	1,62	0,85	0,51	0,03	0,13	1,29	0,00	0,10	
mval	6.	0,33	10,61	2,40	2,06	- 0,15	0,07	0,13	- 0,26	0,00	0,35	
	13.	0,50	5,01	2,09	1,19	4,41	- 0,06	0,20	3,07	-0,00	0,23	
Ca	2.	0,00	0,52	0,08	0,12	0,16	- 0,00	0,06	0,19	-0,00	0,20	
mval	6.	0,00	0,44	0,13	0,13	0,36	- 0,01	0,19	0,13	-0,00	0,00	
	13.	0,00	0,41	0,11	0,10	0,58	- 0,01	0,51	0,23	-0,00	0,34	
P	2.	1,46	54,00	18,99	13,46	- 16,25	0,98	0,26	- 0,76	0,01	0,43	N=26
mg	6.	1,35	105,60	33,55	27,10	- 18,74	1,45	0,19	- 5,24	0,02	0,42	N=24
	13.	2,86	130,00	52,22	32,50	34,94	0,48	0,05	23,53	0,01	0,24	N=20
GE	2.N=26	0,00	39,15	10,92	8,50	4,94	0,17	0,07	6,66	0,00	0,13	N=26
mg	6.N=23	0,00	136,20	15,69	28,80	168,29	- 4,20	0,51	47,05	-0,01	0,29	N=23
	6.N=22	0,00	46,80	9,82	10,29							
	13.N=20	0,00	77,80	7,64	16,90	87,76	- 2,22	0,48	27,34	-0,01	0,31	N=20
	13.N=19	0,00	28,30	5,10	6,82							

Para-meter	Tag	24 - h - Ausscheidung Min.	Max	MW	SD	Regressionsanalysen bez. auf Alter a	b	r	bez. auf Geb. Gew. a	b	r	
Krea	2.	0,90	45,24	18,41	7,60	- 21,12	1,10	0,51	0,56	0.01	0,58	N=26
mg	6.	7,17	28,80	16,04	5,40	- 19,98	1,00	0,66	6,10	0,01	0,65	N=24
	13.	11,01	27,50	18.05	3,90	2,13	0,44	0,41	10,37	0,00	0,54	N=20
hGH	2.	0,103	3,897	1,116	1,121	2071	- 26,54	0,08	1366	-0,11	0,06	N=25
µg	6.	0,184	5,975	1,670	1,727	7922	-173,67	0,36	4388	-1,20	0,43	N=23
	13.	0,081	1,996	0,525	0,532	1249	- 20,05	0,18	1177	-0,29	0,33	N=19
Insulin	2.	0,09	17,39	7,42	5,66	13,72-	0,18	0,11	7,58	-0,00	0,01	N=25
mE	6.	0,12	53,11	13,73	11,87	14,55-	0,02	0,01	14,73	-0,00	0,02	N=24
	13.	0,59	33,18	6,35	8,10	30,81-	0,68	0,31	11,07	-0,00	0,14	N=19
FSH	2.	1,66	36,72	9,22	10,02	- 14,73	0,67	0,24	0,06	0,00	0,23	
µg	6.	2,44	64,26	14,51	18,48	2,32	0,35	0,15-	0,61	0,01	0,22	
	13.	2,12	72,68	11,28	16,42	- 20,70	0,89	0,20	0,11	0,01	0,25	
LH	2.	2,68	63,96	14,73	14,50	- 15,69	0,84	0,21	16,36	-0,00	0,02	
µg	6.	3,39	32,50	12,79	8,07	- 2,38	0,42	0,19	11,45	0,00	0,05	
	13.	2,25	41,86	17,27	11,00	15,25	0,06	0,02	24,93	-0,00	0,19	
Cep.	2.	0,19	1,83	0,83	0,46	0,12	0,00	0,39-	0,31	0,03	0,25	
µg	6.	0,33	6,75	1,28	1,28	- 0,53	0,00	0,38-	2,55	0,11	0,30	
	13.	0,24	4,00	1,17	1,06	0,43	0,00	0,24-	0,93	0,06	0,20	
SM - B	2.	0,14	3,50	1,45	0,93	1,23	0,00	0,06	0,56	0,02	0,10	
mE	6.	0,41	3,87	1,52	0,92	1,90-	0,00	0,11	3,35-	0,05	0,20	
	13.	0,35	2,89	1,40	0,77	1,39	0,00	0,00	2,44	-0,03	0,14	

5.5.1 Wachstumshormonbestimmung im Urin

Lfd. Nr.	Tag	Geb.Gew. (gr)	SSW	zugef. Menge (ml)	zugef. Energie (k Joule)	Urin vol. (ml)	a hGH RIA I (ng/ml)	b hGH RIA II (ng/ml)	c hGH RRA (ng/ml)	Wiederfindung (in %) a/b	b/c
01	2.	1650	29			30	30,00	17,04		57	
	6.					239	25,00	18,40		74	
	13.					216	44,00	32,35		74	
02	2.	1530	30	300	592	200	5,83	3,00	3,75	51	125
	6.			260	815	167	12,75	9,45		74	
	13.			280	878	154	3,89	2,80	3,42	72	122
03	2.	1670	31	220	310	150	2,13	0,46	0,78		
	6.			360	695	216	11,19	8,44	8,48	75	100
04	2.	1900	33	380	771	234	1,81	0,88	0,82	49	93
	13.			360	558	173	4,65	3,34	2,96	72	89
05	2.	1900	33	270	325	243	4,87	1,89	1,71	39	90
	6.			270	390	195	23,00	13,00		48	
06	2.	2190	33	410	732	362	9,18	10,06	8,96	110	89
	6.			490	694	322	5,16	4,05	3,45	78	85
07	2.	2510	34	240	692	83	3,36	2,05	1,03	61	50
	6.			400	1154	250	3,40	1,61	1,15	47	71
	13.			420	1212	145	1,26	0,11	0,08		

5.5.2

Lfd. Nr.	Tag	Geb.Gew. (gr)	SSW	zugef. Menge (ml)	zugef. Energie (k Joule)	Urin vol. (ml)	a hGH RIA I (ng/ml)	b hGH RIA II (ng/ml)	c hGH RRA (ng/ml)	Wiederfindung (in %) a/b	b/c
08	2.	2340	34	430	897	226	10,64	9,97		94	
	6.			330	952	122	5,21	3,66	2,29	70	63
	13.			400	1154	198	2,23	1,45	0,89	65	61
09	6.	1520	34	380	1025	183	15,63	13,44		86	
	13.			320	939	182	10,97	9,52		87	
10	2.	1700	34	360	113	230	1,30	0,56	0,78		
	6.			320	522	226	0,82	0,07	0,11		
	13.			300	815	106	0,76	0,25	0,26		
11	2.	2160	35	370	726	261	2,85	0,88	0,70	31	80
	6.			530	1101	292	3,42	0,51	0,61	15	120
	13.			380	1204	220	3,59	1,40	1,50	39	107
12	2.	2530	35	320	923	176	10,64	8,06	7,67	76	95
	6.			400	1154	200	1,61	1,07	0,81	66	76
	13.			440	1269	240	0,81	17,04	0,19		
13	2.	2130	35	400	888	188	1,35	0,90	0,58	67	64
	6.			370	1038	148	3,64	1,94	2,05	53	106
	13.			360	1129	226	1,17	0,01	0,03		
14	2.	2100	35	320	570	230	9,39	8,05	7,18	86	89
	6.			450	1053	205	3,73	1,87	1,40	50	75
	13.			360	1117	215	2,29	0,69	0,91		

5.5.3

Lfd. Nr.	Tag	Geb.Gew. (gr)	SSW	zugef. Menge (ml)	zugef. Energie (k Joule)	Urin vol. (ml)	hGH RIA I (ng/ml)	hGH RIA II (ng/ml)	hGH RRA (ng/ml)	Wiederfindung (in %) a/b	b/c
15	2.	2400	36	250	461	244	1,11	0,34	0,34	31	100
16	2.	2440	37	280	804	183	3,25	0,80	0,70	25	86
	6.			400	1148	214	1,84	0,95	0,63	52	66
	13.			420	1212	153	0,67				
17	2.	2690	37	500	884	145	24,00	11,06		46	
18	2.	2680	38	610	1165	283	1,97	0,39	0,43		
	6.			450	1355	443	1,61	0,17	0,45		
19	2.	3240	40	400	812	212	1,64	0,46	0,39	28	85
	6.			480	1384	306	0,67	0,56	0,20	88	36
20	2.	2890	40	510	1118	353	4,64		2,30		(50)
	13.			480	1378	188	2,70		1,01		(37)
21	2.	2700	40	420	737	187	9,35	6,45	6,44	69	100
	6.			440	1263	216	16,31	12,95		79	
22	2.	3540	42	610	1383	238	0,55	0,47		85	
	6.			520	1492	270	1,01				
	13.			560	1612	250	1,76				
23	2.	3720	42	420	320	87	3,58	1,50	1,49	42	99
	6.			320	923	240	1,19	0,02	0,28		
	13.			600	1414	158	0,70	0,04	0,32		

5.5.4

Lfd. Nr.	Tag	Geb.Gew. (gr)	SSW	zugef. Menge (ml)	zugef. Energie (k Joule)	Urin vol. (ml)	hGH RIA I (ng/ml)	hGH RIA II (ng/ml)	hGH RRA (ng/ml)	Wiederfindung (in %) a/b	b/c
24	2.	1350	38	350	646	250	1,84	0,78	1,18		
	6.			280	878	125	9,30	7,92	8,42	85	106
	13.			310	953	183	1,84	1,04	0,62	57	60
25	2.	2400	38	350	443	321	1,28	0,23	0,07		
	6.			580	1046	340	1,95	0,56	0,38	29	68
	13.			400	1003	203	2,10	0,45	0,28	21	62
26	2.	2100	38	270	399	246	15,84	10,60	8,45	67	80
	6.			390	728	218	27,00	20,00		74	
	13.			380	997	210	9,13	8,36	7,78	92	93
27	6.	1800	39	420	937	138	15,97		16,59		(104)
28	2.	2300	40	360	694	200	1,53	0,21	0,16	14	76
	6.			400	1148	196	4,02	2,86	2,27	71	79
	13.			390	1123	170	0,74	0,03	0,20		
29	2.					165		11,70			

5.6.1

2. Tag

Lfd. Nr.	GE mg%	Energie Joule	hGH I ng/ml	Insulin uE/ml
01	17		30,00	5,31
02	2	592	5,83	36,31
03	8	310	2,13	23,53
04	4	771	1,81	47,45
05	6	325	4,87	7,51
06	6	732	9,18	41,55
07	8	692	3,36	13,81
08	5	897	10,64	75,63
09				
10	2	113	1,30	75,63
11	3	726	2,85	41,50
12	3	923	10,64	51,43
13	3	888	1,35	40,16
14	7	570	9,39	40,33
15	3	461	1,11	34,64
16	1	804	3,25	24,98
17	27	884	24,00	94,71
18	2	1165	1,97	55,08
19	4	812	1,64	0,43
20	2	1118	4,64	10,03
21	15	737	9,35	12,56
22	2	1383	0,55	59,73
23	11	320	3,58	12,56
24	2	646	1,84	7,43
25	3	443	1,28	
26	7	399	15,84	11,77
27				
28	0	694	1,53	30,14
29	0			20,09

5.6.2

6. Tag

Lfd. Nr.	GE mg%	Energie Joule	hGH I ng/ml	Insulin uE/ml
01	57		25,00	9,41
02	8	815	12,75	60,23
03		695	11,19	80,61
04				
05	24	390	23,00	75,60
06	9	694	5,16	27,20
07	5	1154	3,40	30,14
08	4	952	5,21	1,02
09	5	1025	15,63	76,91
10	2	522	0,82	1,02
11	3	1101	3,42	57,96
12	0	1154	1,61	96,99
13	3	1038	3,64	126,31
14	3	1053	3,73	70,88
15				
16	2	1148	1,84	94,55
17				
18	2	1355	1,61	119,89
19	3	1384	0,64	4,54
20				
21	7	1263	16,31	3,16
22	2	1492	1,01	81,47
23	1	923	1,19	3,16
24	3	878	9,30	63,42
25	1	1046	1,95	6,62
26	13	728	27,00	46,34
27	10	937	15,97	107,78
28	2	1148	4,02	158,74
29				

5.6.3

13. Tag

Lfd. Nr.	GE mg%	Energie Joule	hGH I ng/ml	Insulin uE/ml
01	36		44,00	153,50
02	2	878	3,89	16,79
03				
04	7	558	4,65	59,16
05				
06				
07	0	1212	1,26	15,78
08	0	1154	2,23	8,21
09	5	939	10,97	83,95
10	3	815	0,76	8,21
11	5	1204	3,59	3,12
12	2	1269	0,81	
13	1	1129	1,17	14,23
14	0	1117	2,29	15,61
15				
16	3	1212	0,67	14,94
17				
18				
19				
20	0	1378	2,70	77,50
21	0	1304	0,89	5,14
22	2	1612	1,76	52,34
23	2	1414	0,70	5,14
24	1	953	1,84	24,01
25	0	1003	2,10	13,21
26	3	997	9,13	33,78
27				
28	5	1123	0,74	10,42
29				

5.7 Gelfiltration

Fraktion	A α a		A β a		Ba	
	RIA	RRA	RIA	RRA	RIA	RRA
14	0,8		0,8		1,1	
15		0,2		0,05		0,3
16	1,2		0,8		0,9	
17						
18	1,3		0,7		1,1	
19						
20	1,3		1,0		1,5	
21						
22	1,8		1,5		1,8	
23	2,1		1,7		1,9	
24	2,4		1,5		2,1	
25	2,2	0,4	1,2	0,1	1,8	0,3
26	1,9		1,0		1,5	
27	2,4	0,4	1,3	0,3	1,4	0,1
28	3,5		1,9		1,8	
29	5,6	1,7	3,5	1,0	3,1	0,6
30	8,8		5,3		6,6	
31	14,3	8,1	7,0	3,0	12,4	4,1
32	17,2		8,6		13,3	
33	20,8	16,6	10,2	5,3	14,0	11,8
34	20,2		11,2		17,8	
35	21,8	21,4	10,4	5,2	17,5	13,9
36	21,7		9,1		15,2	
37	17,4	11,7	8,0	3,2	12,7	6,5
38	14,4				8,9	
39	11,7	6,4	4,4	1,5	5,6	1,7
40	8,6				3,1	
41	7,1	3,0	2,3	0,6	2,8	0,3
42	4,8					
43	3,9	0,7	1,6	0,3	2,2	0,1
44	3,1					
45		0,5				0,1
47	2,0	0,4	0,7	0,1		
49						0,1
51	0,9		0,3		2,0	

Diskussion

Die Entstehung des Urins beginnt in den Glomeruli. Das sogenannte Ultrafiltrat ist weitgehend protein- und zellfreies Blut. Partikel bis zu 60 000 Molekulargewicht können frei filtriert werden.

Im Tubulus werden normalerweise 99 % des Ultrafiltrats rückresorbiert. Natrium wird aktiv durch die Tubuluszellen zurücktransportiert, Wasser folgt passiv nach (40,51). Studien an Tieren zeigen, daß Glucose (45), Proteine (17), Aminosäuren (10) fast völlig im proximalen Tubulus rückresorbiert werden. Auch anorganisches Phosphat wird aktiv rückresorbiert, allerdings unvollständig (43). Im proximalen Tubulus wird Natrium, Kalium und Calcium (89) aus dem Glomerulumfiltrat rückresorbiert. Passiv folgen Wasser, Chlorid und Harnsäure nach.

Im distalen Nephron (Henle`sche Schleife, distaler Tubulus und Sammelrohr) werden Wasser, Elektrolyte (Natrium, Calcium) und Harnsäure rückresorbiert. Der distale Tubulus ist der Hauptangriffsort des Aldosterons und der Mineralocorticoide, die die Reabsorption von Natrium und die Kaliumausscheidung fördern.

Die Nieren Neugeborener sind noch anatomisch unreif. Die Bildung der Nephrone ist jedoch in der 36. bis 38. Schwangerschaftswoche abgeschlossen (3, 15). Das Tubuluslumen ist verhältnismäßig geringer entwickelt als die Oberflächen der Glomeruli (15). Die Funktionsreifung des Tubulus geht langsamer voran als der Anstieg der Glomerulären Filtrationsrate während des ersten Lebensjahres. Die erklärt einige Besonderheiten bei der Urinausscheidung Neugeborener.

Die Natriumausscheidung ist am zweiten Lebenstag bei den hypotrophen Neugeborenen besonders hoch und bei den reifen Neugeborenen am niedrigsten. Sie nimmt mit zunehmendem Lebensalter sowie Gestationsalter ab.

Die Natrium-Rückresorption ist unter 34 Schwangerschaftswochen signifikant geringer als von der 34. bis zur 38. Schwangerschaftswoche und darüber (2). Die hier gemessene Natriumausscheidung ist wesentlich höher als die von Mc Cance (32) sowie Grossmann (21) angegebene. Dies könnte auf die Infusionsbehandlung der untersuchten Neugeborenen zurückzuführen sein. Heller und Jaehrig (27) erklären eine erhöhte Salzausscheidung mit extrazellulärem Salzverlust der Niere. Sie fanden ebenfalls eine geringere Konzentration an Natrium und Chlorid bei Frühgeborenen unter 36 Schwangerschaftswochen durch stärkeren Wasserverlust beziehungsweise geringere Konzentrationsfähigkeit der Niere. Stellt man die Urinmenge /kg Körpergewicht in Relation zur Flüssigkeitszufuhr /kg Körpergewicht, so findet man den größten Flüssigkeitsverlust in der ersten Lebenswoche, unabhängig vom Gestationsalter.

Die Kaliumausscheidung war durchweg geringer als die Natriumausscheidung. Die für Natrium und Kalium gefundenen Werte liegen in dem von Mc Cance angegebenen 95% - Bereich (32).

Die Calciumausscheidung liegt im von Widdowson (49) und Plenert (34) angegebenen Bereich. Sie verhält sich reziprok zur Phosphatausscheidung.

Der Harnphosphor stammt zum größten Teil aus dem Nahrungsphosphor (47). Dies spiegelt sich in den Ergebnissen von Mc Cance (0,12 mg/kg Körpergewicht / 24 Stunden am ersten Lebenstag, 0,32 mg/kg Körpergewicht / 24 Stunden am siebten Lebenstag, bei Ernährung mit Kuhmilch das Zehnfache) (32) und Grossmann (21) (20 bis 40 mg/kg Körpergewicht / 24 Stunden) wieder, der gestillte Säugling soll dabei laut Grossmann nur ein Fünftel der Phosphormenge des künstlich ernährten ausscheiden. Die Phosphatausscheidung steigt unabhängig vom Gestationsalter mit zunehmendem Lebensalter deutlich an. Zu ähnlichen Ergebnissen gelangten auch Davis et. al. (15). Nach Hollermann steigt die Phosphatausscheidung in den ersten 24 Stunden bis zu einem Plateau an,

um nach ein bis zwei Wochen wieder abzufallen. Da die Mehrzahl der hier untersuchten Neugeborenen künstlich ernährt wurde, liegen die Werte fast um das Zehnfache höher als von Mc Cance angegeben, jedoch nur etwa halb so hoch wie Grossmann für den Säugling angegeben hat.

Kreatinin wird frei filtriert und im Tubulus ausgeschieden. Die Kreatininausscheidung ist bei Neugeborenen geringer als bei Erwachsenen. Sie wird im ersten Trimenon im wesentlichen von der Glomerulären Filtrationsrate bestimmt, danach ist sie außer von der Nierenfunktion auch noch von der Muskelmasse abhängig. Die Kreatininausscheidung war bei den hier untersuchten Patienten etwas geringer als bei Bergstedt (8) und Grossmann (21) angegeben. Sie stieg mit zunehmendem Geburtsgewicht und Gestationsalter generell an, nahm aber wie das Körpergewicht in der ersten Lebenswoche vorübergehend geringfügig ab. Insgesamt werden die Ergebnisse von Houston und Oetliker (15) bestätigt, die berichten, daß der Plasmakreatininspiegel bei reifen Neugebornen durchweg niedriger liegt, als bei Frühgeborenen und Small-for-date-babies. Dies spricht für eine Verbesserung der Nierenfunktion mit zunehmender Reife, d. h. eine Zunahme der Kreatininausscheidung mit zunehmendem Gestationsalter und Geburtsgewicht. Auch die geringfügige Abnahme der Kreatininausscheidung in der ersten Lebenswoche wird insofern bestätigt, als Houston und Oetliker von einer Abnahme des Plasmakreatinins berichten, die sie als Klärung eines bei Geburt vorhandenen Pools deuten.

Über das Gesamteiweiß im Urin von Neugeborenen liegen bisher kaum Untersuchungen vor. Karlsson und Hellsing (28) berichten von einer Albuminkonzentration von 1,08 mg% bei bis zu vier Wochen alten Neugeborenen mit einer oberen Grenze von 9,8 mg%. Die eigenen Messungen ergaben Konzentrationen zwischen 0 und 11 mg%. Nur sechs Fälle lagen darüber. Drei Proben davon stammten von einem einzigen Frühgeborenen aus der 29. Schwangerschaftswoche. Hier war auch die Wachstumshormonausscheidung erhöht. Da im Prinzip alle Proteine tubulär rückresorbiert werden, läßt dieses Ergebnis entweder auf

einen Membrandefekt im Glomerulum oder auf eine Tubulusinsuffizienz schließen.

Grossmann (21) spricht von einer Proteinurie im Säuglingsalter bis zu 37 mg/die und führt dies auf eine relative Tubulusinsuffizienz zurück, da der Primärharn den gleichen Proteinanteil enthält wie in allen anderen Lebensabschnitten. Nach Grossmann sind 100 mg/ m^2/die im Kindesalter normal. De Luna und Hullet (16) fanden eine Gesamteiweißausscheidung von 45 mg/die bei Neugeborenen. Hardwicke und Soothill (25) berichten von einem Membrandefekt des Glomerulums. Dieser Membrandefekt wird als Ursache der meistens pathologischen Proteinurien beim Nephrotischen Syndrom und den Glomerulonephritiden angesehen (13). Normalerweise werden 99% des filtrierten Proteins im proximalen Tubulus rückresorbiert, die Resorptionsquote nimmt mit steigendem Molekulargewicht ab (21). Die Gesamteiweißausscheidung nahm hier mit zunehmendem Gestationsalter ab. Dies spricht für eine zunehmende Nierenfunktionsreifung.

Über Wachstumshormonbestimmungen im Urin berichteten bereits einige Arbeiten (12,19). Speziell über die Wachstumshormonbestimmung durch den Radiorezeptorassay ist bisher weniger bekannt. Wenn im Urin mit Hilfe des Radiorezeptorassay (RRA) Wachstumshormon nachgewiesen werden kann, die Rezeptoren auf den Lymphozyten für Wachstumshormon hochspezifisch sind und die Bindung des Wachstumshormons an die Lymphozyten in Relation zu seiner biologischen Potenz steht, so kann angenommen werden, daß das im Urin ausgeschiedene Wachstumshormon biologische Aktivität besitzt (20).

Die hier benutzte Methode der Gelfiltration war sicher relativ grob. Dennoch zeigte sich, daß die beiden Hauptformen des Wachstumshormons ("Big" hGH und "Little" hGH), die im Serum bekannt sind, auch im Urin ausgeschieden werden. Beim "Big" hGH handelt es sich um das Dimer des Wachstumshormons.

Eventuell auftretende kleinereBruchstücke konnten nicht entdeckt werden. Da das "big hGH" biologisch weniger aktiv ist, konnte es zwar im Radioimmunoassay als kleinerer peak vor dem Haupt-peak, jedoch nicht im Radiorezeptorassay nachgewiesen werden.

Wachstumshormon wird direkt nach der Geburt am stärksten im Urin ausgeschieden. Die Ausscheidung nimmt mit zunehmendem Lebensalter, sowie mit zunehmendem Gestationsalter ab. Root (38) beschreibt einen Anstieg der Wachstumshormonsekretion im Feten bis zu einem Maximum in der 20 bis 24. Schwangerschaftswoche (131,9 ng/ml), die sich dann bis zur 30. bis 34. Schwangerschaftswoche auf einen Wert von 33,5 ng/ml stabilisiert. Bei Neugeborenen wurde ein Serumspiegel von 22,6 $\pm$ 13,4 ng/ml gefunden (12). In den ersten zwei Wochen post partum sinkt der Wachstumshormonspiegel des Neugeborenen ab, was sich hier in der signifikanten Abnahme der Wachstumshormonausscheidung im Urin von der ersten zur zweiten Lebenswoche bestätigt. Ähnlich verhält sich auch die Insulinausscheidung nach einem höheren Wert am 6. Lebenstag. Wachstumshormon- und Insulinkonzentration im Urin korrelieren am 13. Lebenstag in hohem Maß miteinander.

Bei Frühgeborenen kann der Wachstumshormonspiegel im Serum bis zu 56 Tagen erhöht bleiben (14). Sie reagieren auf Stress, wie ihn auch die Geburt darstellt, mit einem Anstieg der Wachstumshormonsekretion (44). Bei den hier untersuchten Neugeborenen lag die Wachstumshormonausscheidung am 6. und 13. Lebenstag deutlich niedriger als bei den Frühgeborenen. Am höchsten war sie bei den hypotrophen Neugeborenen. Die Werte liegen im Bereich der von den meisten Autoren für Akromegalie-Patienten angegebenen Werte (6, 12). Sie betragen am Ende der zweiten Lebenswoche im Mittel immer noch das Zehnfache der "Normalwerte" von = 50 ng/24h (6, 12, 23).

Nachdem die Menge des im Urin ausgeschiedenen Wachstumshormons nicht mit dem Serumspiegel verglichen wurde, kann nicht mit Sicherheit behauptet werden, daß das Urin-Wachstumshormon ein Ausdruck der Wachstumshormonsekretion der Hypophyse ist. Die Ergebnisse weisen jedoch darauf hin, daß die Wachstumshormonausscheidung im Urin von der Nierenfunktion abhängig ist. Dafür spricht auch die hohe Korrelation mit der Gesamteiweißausscheidung und insbesondere die hohen Gesamteiweiß- und Wachstumshormonkonzentrationen im Urin des Frühgeborenen aus der 29. Schwangerschaftswoche, die in etwa dem obengenannten Serumspiegel bei Feten der 30. bis 34. Schwangerschaftswoche und Neugeborenen entsprechen. In diesem Falle wäre es denkbar, daß infolge der mangelhaften Nierenfunktion weit mehr als nur der geringe Bruchteil von 0,01% der Tagessekretion (12/23) ausgeschieden wird. Die Natrium-Ausscheidung bei diesem Frühgeborenen liegt am 6. und 13. Lebenstag mit 12,45 und 16,67 mval/24h deutlich über den Durchschnittswerten, während die Kreatinin-Ausscheidung eher darunter liegt.

Betrachtet man den Flüssigkeitsverlust, die Natrium-, Kreatinin-, Gesamteiweiß- und Wachstumshormonausscheidung im Hinblick auf die in der Einleitung erwähnten Arbeiten über die Nierenreifung bei Früh- und Neugeborenen, so zeigt sich, daß diese Parameter am ehesten einen Hinweis auf die Nierenfunktion geben können. Der Flüssigkeitsverlust, die Natrium-, Gesamteiweiß- und Wachstumshormonausscheidung nehmen unabhängig vom Gestationsalter in den ersten beiden Lebenswochen signifikant ab, was für eine Zunahme der Tubulusfunktion sprechen könnte. Die Kreatininausscheidung als Ausdruck der Glomerulusfunktion verändert sich nicht in diesem Zeitraum, zeigt jedoch eine Abhängigkeit von Gestationsalter und Geburtsgewicht. Diese Abhängigkeit findet sich auch bei den Natrium-, Gesamteiweiß- und Wachstumshormonausscheidungen - sie nehmen mit zunehmendem Gestationsalter ab.

Wegen der kleinen Gruppen der untersuchten Früh- und Neugeborenen ist es jedoch kaum möglich, hier Normwerte für die Ausscheidung dieser Parameter im Urin aufzustellen. Bei Vergleichen mit anderen Arbeiten zeigen sich jedoch im großen und ganzen Übereinstimmungen der gefundenen Werte.

Die Wachstumshormonausscheidung im Urin sollte nicht als Parameter für die Nierenfunktion herangezogen werden - bei ähnlichem Aufwand gibt es hierfür bessere Methoden - es war ein Versuch, seine Bedeutung für den Stoffwechsel bei Früh- und Neugeborenen abzuschätzen. Die Wachstumshormonbestimmung im Urin Früh- und Neugeborener zu diesem Zweck scheint nicht sinnvoll zu sein, da sie in dieser frühen Periode zu stark von der Nierenfunktion abhängig ist.

7. Zusammenfassung

Ziel der Arbeit war es vordringlich, die quantitative und qualitative Ausscheidung der partiell nierengängigen Peptidhormone Wachstumshormon und Insulin bei Früh- und Neugeborenen in der Perinatalperiode zu untersuchen und diese in Zusammenhang mit anderen Parametern der Nierenfunktion zu stellen. Die Untersuchungen wurden longitudinal bei 28 gesunden männlichen Früh- und Neugeborenen durchgeführt, bei denen am 2., 6. und 13 Lebenstag 24-Stundenurinmengen gewonnen wurden. Die Gliederung der Probanden erfolgte in eutrophe und hypotrophe (small-for-date) Früh- und Neugeborene. An Parametern wurden verfolgt: zugeführte Flüssigkeits- und Kalorienmenge, Urinvolumen, die Urinkonzentration von Natrium, Kalium, Kalzium, Phosphor, Kreatinin, Eiweiß (gemessen mit Standardlabortechniken) sowie die Konzentration von Wachstumshormon und Insulin (RIA). Wachstumshormon wurde ferner mittels Radiorezeptorassay (humane Rezeptoren IM-9 Lymphoidzellen) bestimmt. Die hierfür notwendige Methodik, welche eine Vorbereitung des Urins mittels Dialyse und Einengung erfordert, wurde entwickelt. Ferner wurde die Heterogenität des Wachstumshormons im Urin mittels Gelfiltration eingeengter Proben analysiert.

Das Ausscheidungsmuster einzelner Parameter zeigt in Abhängigkeit von der Reife und dem Lebensalter der Probanden einige charakteristische Merkmale. Die relative Flüssigkeitsausscheidung nahm mit zunehmender Reife ab mit größten Verlusten in der ersten Lebenswoche. Auch die Ausscheidung von Wachstumshormon zeigte eine Abnahme mit der Reife und dem Lebensalter. Das im Urin meßbare Wachstumshormon zeigte in Analogie zu dem bekannten Verhalten im Serum Aktivität im RRA, wobei das Verteilungsmuster nach Molekülgröße den Verhältnissen im Serum entspricht. Dies läßt auf eine struk-

turelle Homologie von Serum- und Urinwachstumshormon schließen. Die signifikante Korrelation zwischen Wachstumshormon und Eiweißausscheidung in den Proben deutet auf ein reifeabhängiges, unspezifisches Ausscheidungsverhalten von Wachstumshormon. Kontrastierend wurde eine maximale Insulinausschüttung am 6. Lebenstag beobachtet. Die Natriumausscheidung nahm mit zunehmendem Lebens- und Gestationsalter ab. Die Natriumrückresorption war bei einem Gestationsalter unter 34 Schwangerschaftswochen signifikant geringer als bei einem Gestationsalter von 34-38 Schwangerschaftswochen. Die Kaliumausscheidung war geringer als die Natriumausscheidung. Sie nahm bei allen Gruppen im Untersuchungszeitraum geringfügig zu. Die Kalziumausscheidung blieb im Untersuchungszeitraum in allen Gruppen gleich. Die Phosphatausscheidung stieg unabhängig vom Gestationsalter mit zunehmendem Lebensalter deutlich an. Die Kreatininausscheidung war bei den Neugeborenen geringer als bei Erwachsenen; sie stieg mit zunehmendem Geburtsgewicht und Gestationsalter an.

Die Ergebnisse zeigen im wesentlichen den komplexen Wandel der Nierenfunktion bei Früh- und Neugeborenen auf, der bei der Behandlung von Patienten dieser Altersgruppe von großer praktischer Bedeutung ist. Da die Ausscheidung von Peptidhormonen offenbar stärker im Zusammenhang mit der Nierenfunktion gesehen werden muß, scheinen Messungen dieser Hormongruppe im Urin keine praktische Alternative zu Serumanalysen darzustellen, die sich allerdings aus praktischen und ethischen Gründen nur begrenzt durchführen lassen, obwohl derartige Hormonmessungen im Urin eine grundsätzliche Alternative zu Messungen im Serum darstellen könnten.

Literaturverzeichnis

1 - Aperia A., Broberger O., Thodenius K., Zetterstroem R.
Development of renal control of salt and fluid homeostasis during the first year of life
Acta Paediatr. Scand., 64 (3) May 1975, S 393 - 398

2 - Arant B.S
Development patterns of renal functional maturation compared in the human neonate
J. Pediatr. 92 - 5 (May 1978) 705 - 712

3 - Avery G.B., Rahill W.J.
Neonatology - Renal Physiology, Clinical Variations
J.B. Lippincott Company, Philadelphia 1975, Kap. 2
S. 10 - 37

4 - Avery G.B., Hollermann C.E., Jose P., Calcagno P.L.
Neonatology - Renal Diseases
Philadelphia 1975, Kap. 24 S. 487 - 519

5 - Avery G.B., Oh W.
Neonatology - Fluid and Electrolyte Management
Philadelphia 1975, Kap. 23 S. 471 - 486

6 - Bala R.M., Beck J.C.
Human growth hormone in urine
J. Clin. Endocr. 33 (Nov 1971) 799 - 806

7 - Barnett H.L., Hare K., Mc Namara H., Hare K.
Measurements of glomerular filtration rate in premature infants
J. Clin. Invest 27 (1948) 691

8 - Bergstedt J., O`Brien D., Lubchenco L.O.
Interrelationships in the urine excretion of creatine ...
J. Pediatr., St.Louis, May 1960, 635 - 638

9 - Bloomer H.A., Rector F.C., Seldin D.W.
The mechanism of potassium reabsorption in the proximal tubule of the rat
J. Clin. Invest. 42 (1963) 277

10 - Brown J.C., Samiy A.H., Pitts R.F.
Localisation of amino-nitrogen reabsorption in the nephron of the dog
Am. J. Physiol. 200 (1961) 370

11 - Calcagno Ph.L., Rubin M.I.
Renal extraction of para-amino-hippurate in infants and children
J. Clin. Invest 42 (1963) 1632

12 - Chakmakjian Z.H., Langston L.K.
Identification of immunoreactive humam growth hormone in urin
Horm. Metab. Res. 4 (1972) 190 - 193

13 - Chinard F.P., Lanson H.D., Eder H.A., Greif R.L., Hiller A.
A study of the mechanism of proteinuria in patients with the nephrotic syndrome
J. Clin Invest. 33 (1954) 621

14 - Cornblath M., Parker M.L., Reisner S.H., Forbes A.E., Daughaday W.H.
Secretion and metabolism of growth hormone in premature and fullterm infants
J. Clin. Endocrinol. Metab. 25 (1965) 209

15 - Davis J.A., Dobbing J., Houston I.B., Oetliker O.
The growth and development of the kidneys
Scientific Foundations of Pediatrics, London 1974, 297 - 303

16 - De Luna M.B., Hullet W.H.
Urinary protein excretion in healthy infants, children amd adults
Proc. Am. Soc. Nephrol. (1967) S. 16

17 - Dirks J.H., Clapp J. R., Berliner R.H.
The protein concentration in the proximal tubule of the dog
J. Clin. Invest 43 (1964) 916

18 - Fawer C.-L., Torrado A., Guignard J.-P.
Maturation of renal functions in full-term and premature neonates
Helv. Pediatr. Acta 34 (1979) 11 - 21

19 - Geller J., Loh A.
Identification and measurements of growth hormone in extracts of human urine
J. Clin. Endocr. 23 (Nov 1963) 1107 - 1114

20 - Gordon P., Lesniak M.A., Hendricks C.H., Roth J.
Mc Guffin W., Gavin III J.R.
Application of Radiorezeptorassay to the study of human growth hormone
Symposion: Advances in human growth hormone research
9. - 12. Oct 1973, Editor: Raiti S.
DHEW Publication No (NIH) 74 - 612

21 - Grossmann P.
Pädiatr. Nephrologie - Struktur und Funktion der gesunden Niere
Georg Thieme Verlag (1970) 39 - 43

22 - Guignard J.P., Torrado A., Da Cunha O., Gautier E.
Glomerular filtration rate in the first three weeks of life
J. Pediatr. 87 - 2 (Aug. 1975) 268 - 272

23 - Hanssen K.F.
Immunoreaktive growth hormone in human urine
Acta Endocr. 71 (1972) 665 - 676

24 - Hanssen K.F., Andersen H., Kastrup K.W.
Urinary immunoreaktive growth hormone in normal children and children with growth retardation

25 - Hardwicke J., Soothill J.F.
Glomerular damage in terms of "pore size"
In Renal Biopsy: Clinical and pathological significance
Eds.: Woldenstholme and Cameron,
Ciba Foundation Symposion, Churchill, London 1961

26 - Heidenhain R.
Mikroskopische Beiträge zur Anatomie und Physiologie der Nieren
Archiv für mikroskopische Anatomie 10 - 1 (1874)

27 - Heller K., Jaehrig K.
Konduktometrische Untersuchungen zur renalen Elektrolyt- Ausscheidung bei untergewichtigen Neugeborenen
Kinderaerztl. Prax. 41 - 10 (Oct 1973) 438 - 447

28 - Karlsson F.A., Hellsing K.
Urinary protein excretion in early infancy
J. Pediatr. 89 (1976) 89

29 - Leake R.D., Trygstad C.W., Oh W.
Inulin Clearance in the newborn infant: Relationship to gestational and postnatal age
Pediatr. Res. 10 - 8 (Aug 1976) 759 - 762

30 - Leake R.D., Zakauddin S., Trygstad C.W., Fu P. Oh W.
The effects of large volume intravenous fluid infusion on neonatal renal function
J. Pediatr. 89 - 6 (Dec. 1976) 968 - 972

31 - Leake R.D., Trygstad C.W.
Glomerular filtration rate during the period of adaptation to extrauterine life
Pediatr. Res. 11 - 9 PT 1 (Sept 1977) 959 - 962

32 - Mc Cance R.A., Widdowson E.M.
Renal aspects of acid base control in the newly born-Natural development
Acta Paediatr. Scand (Uppsala) 49 (1960) 409

33 - Planer J.
Über die Gase des Harns und der Transsudate
Zeitschrift KuK Ges. Ärzte Wien 30 (1859) 25

34 - Plenert W., Heine W.
Normalwerte
Verlag Volk und Gesundheit VEB, Berlin-Ost
1. Auflage 1966, 2. Auflage 1967 s.

35 - Quabbe H.J., Schilling E., Helge H.

J. Clin. Endocr. 26 (1966) 1173

36 - Rehberg P.B.
Studies of kidney function: The rate of filtration and reabsorption in the human kidney
Biochem. J. 20 (1926) 447

37 - Richards A.N., Bordley J., Walker A.M.
Quantitative studies of the composition of glomerular urine
J. Biol. Chem. 101 (1933) 179

38 - Root A.W.
Diabetes and other endocrine disorders during pregnancy and in the newborn: Growth hormone and Prolactin in the fetus.
Alan R. Liss, Inc, New York (1976), 107 - 126

39 - Ross B., Cowett R.M., Oh W.
Renal functions of low birth weight infants during the first two month of life
Pediatr. Res. 11 - 11 (Nov 1977) 1162 - 64

40 - Shipp J.C., Hanenson I.B., Windhager E.E., Schatzmann H.J., Whittemburg G., Yoshimura H., Solomon A.K.
Single proximal tubules of the necturus kidney: Methods for micropuncture and microperfusion
Amer. J. Physiol. 195 (1958) 563

41 - Smith H.W., Goldring W. Chasis H.
The measurement of the tubular excretory mass, effective blood flow and filtration rate in the normal human kidney
J. Clin. Invest 17 (1938) 263

42 - Smith H.W., Finkelstein N., Aliminosa L., Crawford B., Graber M.
The renal clearances of substituted hippuric acid derivates and other aromatic acids in dog and man
J. Clin. Invest. 24 (1945) 388

43 - Strickler J.C., Thompson D.D., Klose R.M., Giebisch G., Gluck J., Vaughan J.
Micropuncture study of inorganic phosphate excretion in the rat
J. Clin. Invest 43 (1964) 1596

44 - Turner R.C., Schneeloch B., Paterson P.
Changes in plasma groth hormone and insulin of the human foetus following hysterotomy
Acta Endocrinol. 66 (1971) 577

45 - Walker A.M., Hudson c.l.
The reabsorption of glucose from renal tubule of amphibia and action of phlohizin upon it
Amer. J. Physiol. 118 (1961) 130

46 - Wearn J.T., Richards A.N.
Observations on the composition of glomerular urine, with particular reference to the problem of reabsorption in the renal tubules
Amer. J. Physiol.

47 - Werle E., Schievelbein H.
in: Flaschenträger B. und Lehnhartz E. (Hrsg.)
Physiologische Chemie: Niere und Harn
Band II - 2 b Springer, Berlin (1957), 1 - 202

48 - Widdowson E.M., Slater J.E., Harrison G.E., Sutton A.
Absorption, excretion and retention of strontium
The Lancet, London (Oct 1960) Bd. 2, S 941 - 944

49 - Widdowson E.M., Mc Cance R.A., Harrison G.E., Sutton A.
Metabolism of calcium, strontium and other minerals
The Lancet London, Bd. 2 (Aug 1962), 373 - 374

50 - Williams P.R.
Measurements of renal function in the neonate (letter)
J. Pediatr. 90 - 2 (Feb 1977) 325 - 26

51 - Windhager E.E., Whittembury G., Oken D.E., Schatzmann H.J., Solomon A.K.
Single proximal tubules of the necturus kidney III: Dependence of H_2O movements on NaCl concentrations
Amer. J. Physiol. 197 (1959) 313

Ich bedanke mich bei Herrn Prof. Dr. J. Bierich, Ordinarius für Kinderheilkunde an der Universität zu Tübingen für die Überlassung des Themas.

Herrn Priv. Doz. Dr. M. Ranke danke ich aufrichtig für die Anleitung und Unterstützung bei der Durchführung dieser Arbeit.

Mein Dank gilt ferner Frau I. Bahlke, Med. Techn. Ass. an der Universitäts Kinderklinik für ihre stets hilfreiche Beratung bei der technischen Durchführung der Versuche.

Lebenslauf

Gabriele Werner-Legros

Am 31.1o.1953 wurde ich in Kirchheim/Teck geboren.
Von 196o bis 1964 besuchte ich die Grundschule, zunächst in Kirchheim/Teck, dann in Reutlingen.
Von 1964 bis 1966 besuchte ich das Gymnasium der Deutschen Schule in Kabul/Afghanistan, nach der Rückkehr nach Reutlingen beendete ich dort die Schulausbildung mit dem Abitur 1972.

Im Anschluß daran studierte ich Mathematik und Wirtschaftswissenschaften an der TH Stuttgart, wechselte aber nach zwei Semestern doch zum Medizinstudium über, das ich 1973 an der Universität Tübingen begann. Nach einem normalen Studienverlauf absolvierte ich 1979 das Praktische Jahr im Paracelsus-Krankenhaus Ruit mit dem Wahlfach Gynäkologie. Das Medizinstudium war am 28.4. 198o mit dem dritten Teil der ärztlichen Prüfung abgeschlossen.

Im August 198o begann ich die Facharztausbildung für Anaesthesie im Städt. Krankenhaus Kaiserslautern.
Ebenfalls im August heiratete ich den Hauptmann der Französischen Streitkräfte Christian Legros, im Januar 1983 wurde unsere Tochter Sarah geboren.
Meine Facharztausbildung hoffe ich Ende 1984 abgeschlossen zu haben.

Offsetdruck Spengler
Lessingstraße 4 · 7401 Neustetten 1
Telefon (0 74 72) 2 21 45